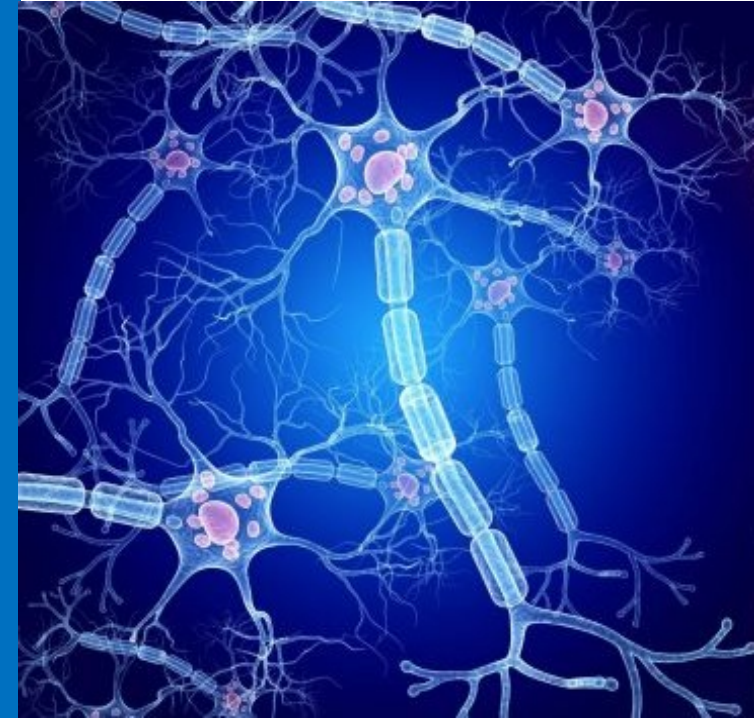


Демиелинизирующие заболевания ЦНС у детей

Анна Владимировна Астапова
врач-невролог, научный сотрудник отдела
нейроинфекций и органической патологии
нервной системы ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА
России, кандидат медицинских наук



Классификация демиелинизирующих заболеваний ЦНС по причине разрушения миелина

Аутоиммунные	<ul style="list-style-type: none">• Рассеянный склероз• Острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM)• Острый геморрагический лейкоэнцефалит
Инфекционный фактор	<ul style="list-style-type: none">• Прогрессирующий мультифокальный лейкоэнцефалит (PML)
Токсичные вещества/ Метаболический фактор	<ul style="list-style-type: none">• Монооксид углерода• Дефицит витамина B12• Ртутная интоксикация (болезнь Минамата)• Алкогольная/табачная амблиопия• Центральный мостовой миелинолиз• Синдром Маркиафавы-Бигнами — демиелинизация и атрофия мозолистого тела в результате алкоголизма• Гипоксия• Радиационное излучение
Сосудистый	<ul style="list-style-type: none">• Болезнь Бинсвангера (Binswanger disease)• Подкорковая атеросклеротическая энцефалопатия
Наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена веществ в миелине	<ul style="list-style-type: none">• Аденолейкодистрофия• Метахроматическая лейкодистрофия• Болезнь Краббе• Болезнь Александра• Болезнь Канавана-Ван-Богарта-Бертрана• Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера• Фенилкетонурия

Демиелинизация — разрушение **исходно нормального** миелина, вследствие патологических состояний, обусловленных аутоиммунными или инфекционными заболеваниями, при токсических воздействиях и метаболических нарушениях.

Дисмиелинизация — заболевания, связанные с нарушениями миелина, обусловленные **первичным** (врожденным) биохимическим дефектом, при котором **изначально** нарушена структура миелина.

* единой классификации нет

Классификация воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС по форме

Мультифокальные формы	<ul style="list-style-type: none">• Рассеянный склероз (РС)• Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)• Оптиконевромиелит Девика• Болезнь Марбурга
Монофокальные формы	<ul style="list-style-type: none">• Одноочаговый вариант ОДЭМ• Поперечный миелит• Ретробульбарный неврит
Формы со склерозом	<ul style="list-style-type: none">• Лейкоэнцефалит Шильдера• Концентрический склероз Бало• Подострый склерозирующий панэнцефалит• Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (PML) — JC-парвовирус
Формы с геморрагическим компонентом	<ul style="list-style-type: none">• Лейкоэнцефалит Харста
Антител-ассоциированные энцефалопатии	<ul style="list-style-type: none">• NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) + NMO• NMDAR +ADEM

* единой классификации нет

Воспалительные демиелинизирующие заболевания ЦНС у детей

Иммуноопосредованные заболевания, основным патологическим процессом при которых является демиелинизация, то есть разрушение миелиновой оболочки нейронов центральной нервной системы



* единой классификации нет

Приобретенный демиелинизирующий синдром (ADS, acquired demyelinating syndrome)

Под этим термином понимается первый эпизод демиелинизации у лиц младше 18 лет, который включает в себя следующую группу воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС:

- **клинически изолированный синдром**
(чаще всего неврит зрительного нерва или поперечный миелит)
- **острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)**
- **рассеянный склероз (РС)**
- **заболевания спектра оптиконейромиелита с антителами к аквапорину-4 (AQP4-ЗСОНМ)**
- **миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (MOG)-IgG-ассоциированные заболевания**

Ежегодная заболеваемость 0,5–1,66 на 100 000 детей

Классификация приобретенного демиелинизирующего синдрома у детей

1. Течение заболевания (монофазное или рецидивирующее)

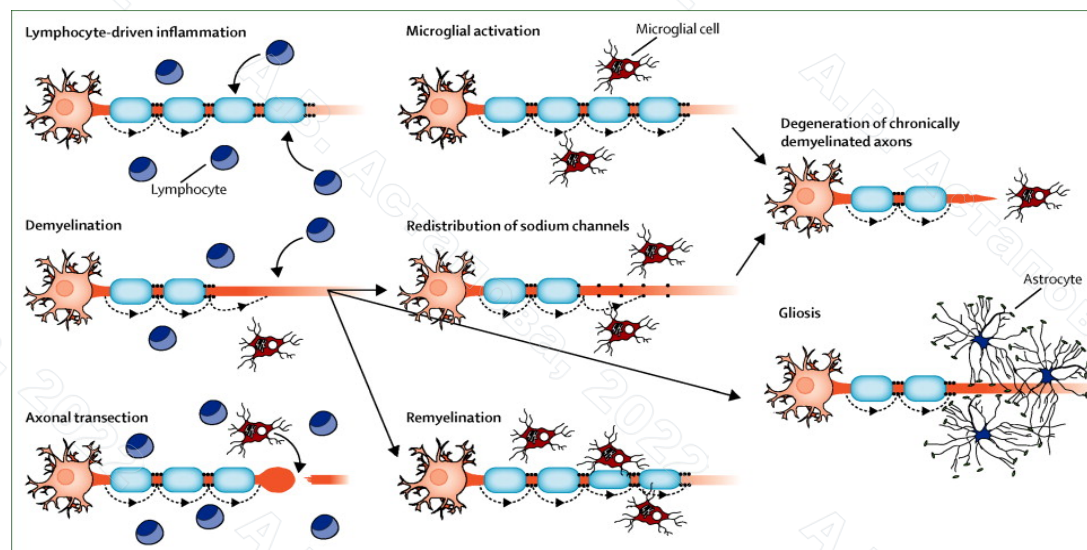
Монофазное	<ul style="list-style-type: none">➤ Клинически изолированный синдром (КИС)➤ Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)
Рецидивирующее	<ul style="list-style-type: none">➤ Мультифазный ОДЭМ➤ Спектр заболеваний оптиконейромиелита (СЗ-ОНМ)➤ Рассеянный склероз (РС)➤ MOG Ab-ассоциированные заболевания➤ AQP4 Ab-ассоциированные заболевания

2. Наличие или отсутствие специфических антител (например, MOG или антитела к AQP4)

3. Наличие или отсутствие энцефалопатии

4. Локализация неврологического дефицита (монофокальный (спинной мозг или зрительный нерв) или полифокальный)

Патогенез демиелинизирующих заболеваний характеризуется каскадом патобиологических событий, которые запускают аутоиммунную атаку и варьируют от очаговой лимфоцитарной инфильтрации и активации микроглии до демиелинизации и дегенерации аксонов



Предполагаемые механизмы аутоиммунной атаки

- молекулярная мимикрия (перекрестный иммунный ответ на антигены вируса и составляющие миелина)
- неспецифическая активация аутореактивных клеток под действием суперантигена
- повреждение (инфицирование) олигодендроглиальных клеток с нарушением ресинтеза миелина
- повреждение эндотелия сосудов с нарушением гематоэнцефалического барьера и проникновением через него CD4 и CD8 лимфоцитов

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)

- ✓ **Синонимы:** постинфекционный энцефаломиелит
- ✓ **ОДЭМ наиболее распространен у детей школьного возраста**, средний возраст начала заболевания составляет от 5 до 8 лет.
- ✓ **ОДЭМ связан с предшествующей ОРИ у 67%-93% пациентов**, поэтому считается, что более высокая частота инфекционных заболеваний в детстве способствует большей вероятности возникновения ОДЭМ в этой возрастной группе. Между воздействием антигена и начальными симптомами ОДЭМ, как правило, проходит от 4 до 12 дней, у некоторых пациентов до 6 недель.
- ✓ **Заболеваемость** от 0,1 до 0,6 на 100 000 в год
- ✓ **Преобладают мальчики** в возрасте от 5 до 8 лет
- ✓ **Пик заболеваемости — зима и весна**
- ✓ **Факторы риска — предшествующая инфекция (ОРИ)**
- ✓ **Генетика** — на данный момент не продемонстрировано каких-либо специфических генетических мутаций, полиморфизмов, ассоциация антигенов лейкоцитов при спорадическом ОДМ

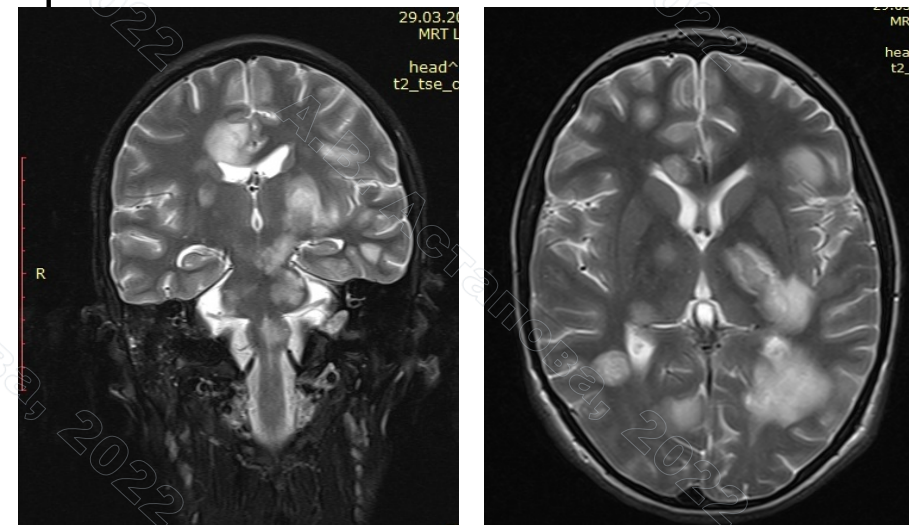
Острый диссеминированный энцефаломиелит у детей

20-30% от всех воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей

От 6% до 18% детей с ОДЭМ в конечном итоге прогрессируют до РС

Факторы риска прогрессирования ОДЭМ в РС:

- возраст старше 10 лет при первом обращении
- отсутствие энцефалопатии или предшествующей инфекции
- наличие олигоклональных полос в спинномозговой жидкости (ЦСЖ)
- характерные для РС перивентрикулярные очаги на МРТ
- ретробульбарный неврит
- семейный анамнез — родственники с РС



Особенности клинической картины ОДЭМ у детей

1. Общеинфекционный синдром (перенесенная ОРВИ) за 4 дня-6 недель до дебюта ОДЭМ.
2. Головная боль, рвота, нарушение зрения, нарушения походки, менингеальные знаки, возможно развитие судорожного синдрома (1/3 пациентов), поражение черепных нервов, включая ретробульбарный неврит.
3. Отличительным признаком и обязательным основным симптомом является энцефалопатия (от раздражительности и спутанности сознания до сонливости и комы).
4. При вовлечении спинного мозга (поперечный миелит) — двигательные нарушения, нарушение чувствительности, нарушение функции тазовых органов.
5. Прогрессирование заболевания, как правило, очень быстрое и агрессивное, часто требующее госпитализации в отделение интенсивной терапии и респираторной поддержки.
6. Отсутствие энцефалопатии или энцефалопатия, вторичная по отношению к лихорадке, приводит к диагнозу клинически изолированного синдрома (КИС)

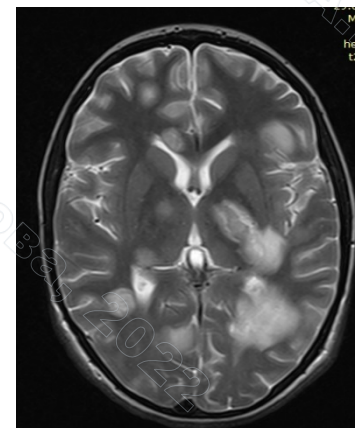
Энцефалопатия

- Изменения поведения
- Нарушения сознания
- Эпилептические припадки



Полисимптомные проявления

- Нарушения зрения
- Паралегия и т.д.

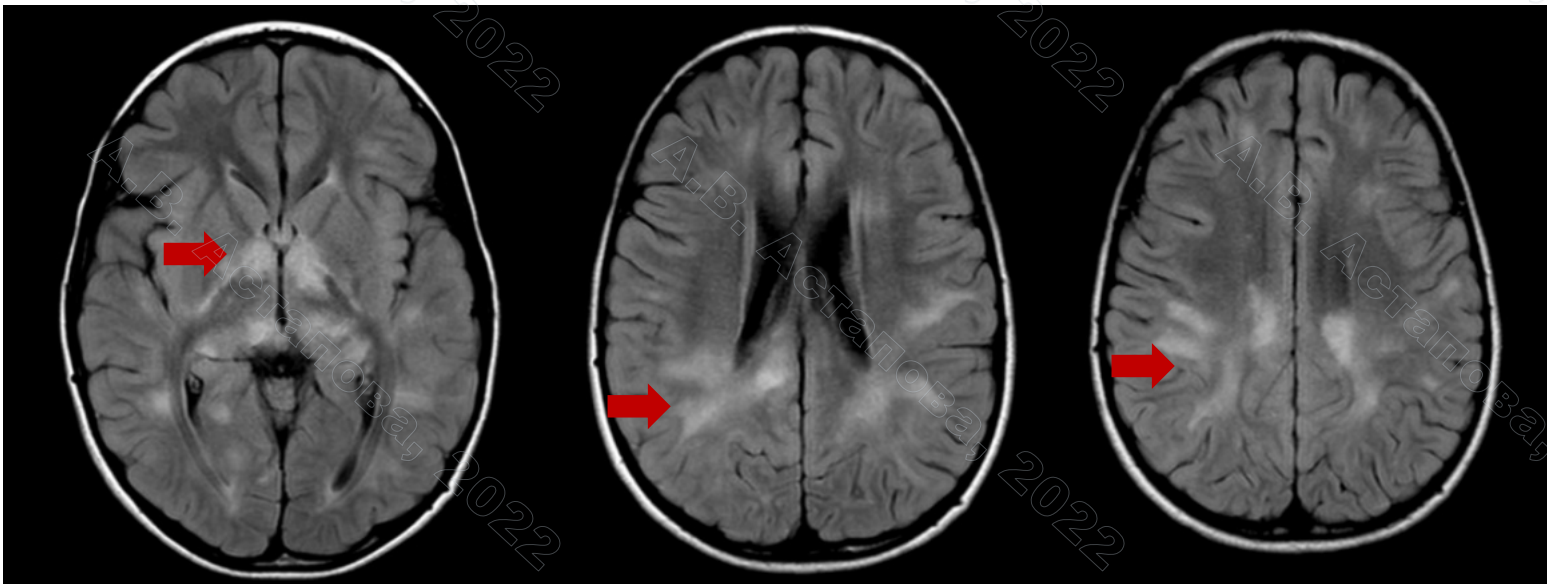


Особенности МРТ-картины при ОДЭМ у детей

КТ относительно нечувствительна к изменениям белого вещества головного мозга и может пропустить признаки ОДЭМ.

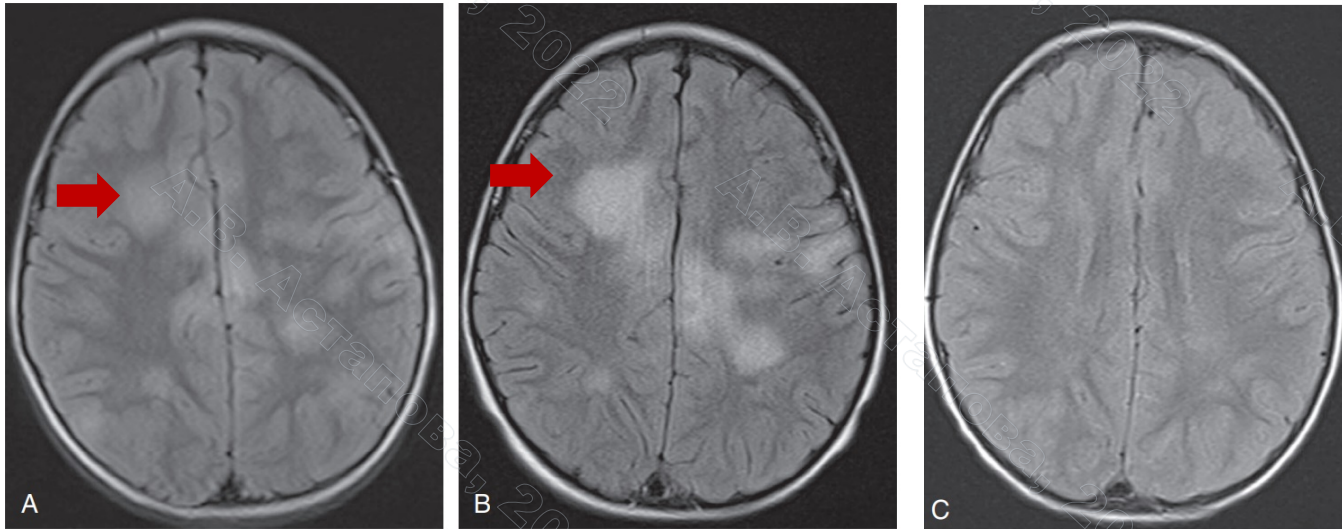
Показано проведение МРТ головного и спинного мозга

- диссеминированные гиперинтенсивные очаги на T2-ВИ и FLAIR-ВИ в супратенториальном или инфратенториальном белом веществе, коре головного мозга, в сером веществе, в стволе головного мозга, может выявляться поражение зрительных нервов и вовлечение спинного мозга.
- очаги двусторонние, крупные, плохо отграниченные и диффузные
- на МРТ в динамике через несколько месяцев после монофазного ОДЭМ — улучшение или разрешение очаговых изменений

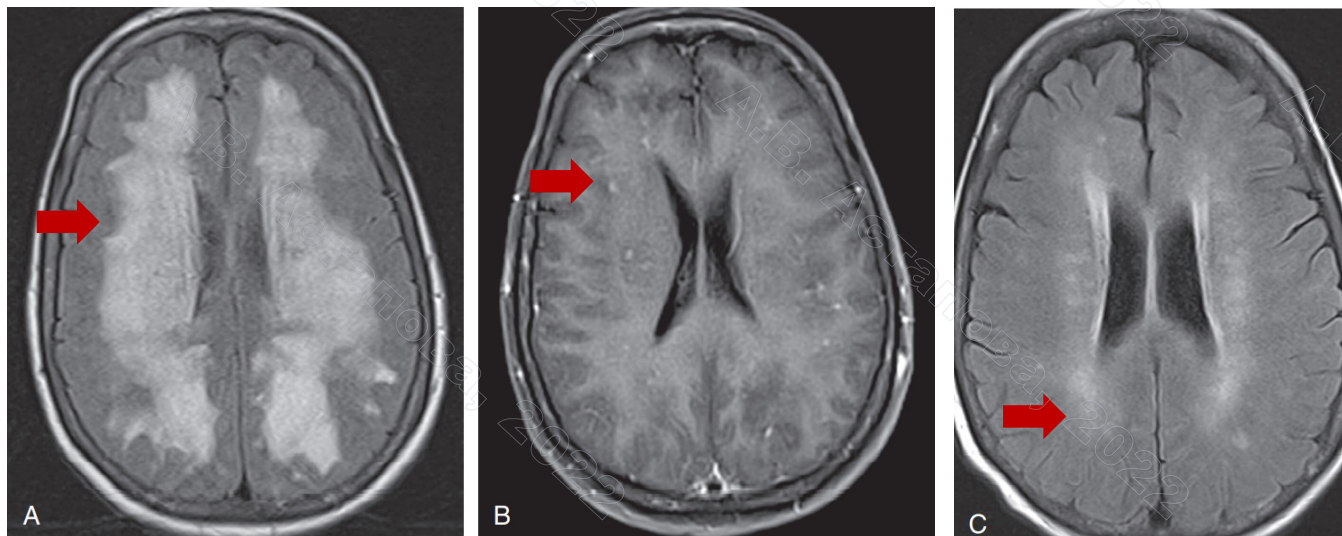


FLAIR-ВИ мультифокальные области повышенного сигнала в белом веществе с обеих сторон. Очаги «пламенеобразные» и плохо отграниченные

Особенности МРТкартины при ОДЭМ у детей



Мальчик 9 лет. FLAIR-ВИ на 1-й день (А), 5-й день (Б) и через 3 мес.(С). Исходные изображения показывают характерные двусторонние очаги демиелинизации, которые становятся более распространенными на 5-й день (Б). При МРТ в динамике через 3 месяца (С) полное разрешение очагов.



Девочка 12 лет. ОДЭМ со сливными очагами на FLAIR-ВИ (А). Двустороннее поражение перивентрикулярного белого вещества с мелкими очагами, накапливающимися контрастное вещество (В). МРТ через 2 месяца — остаточные изменения белого вещества (С).

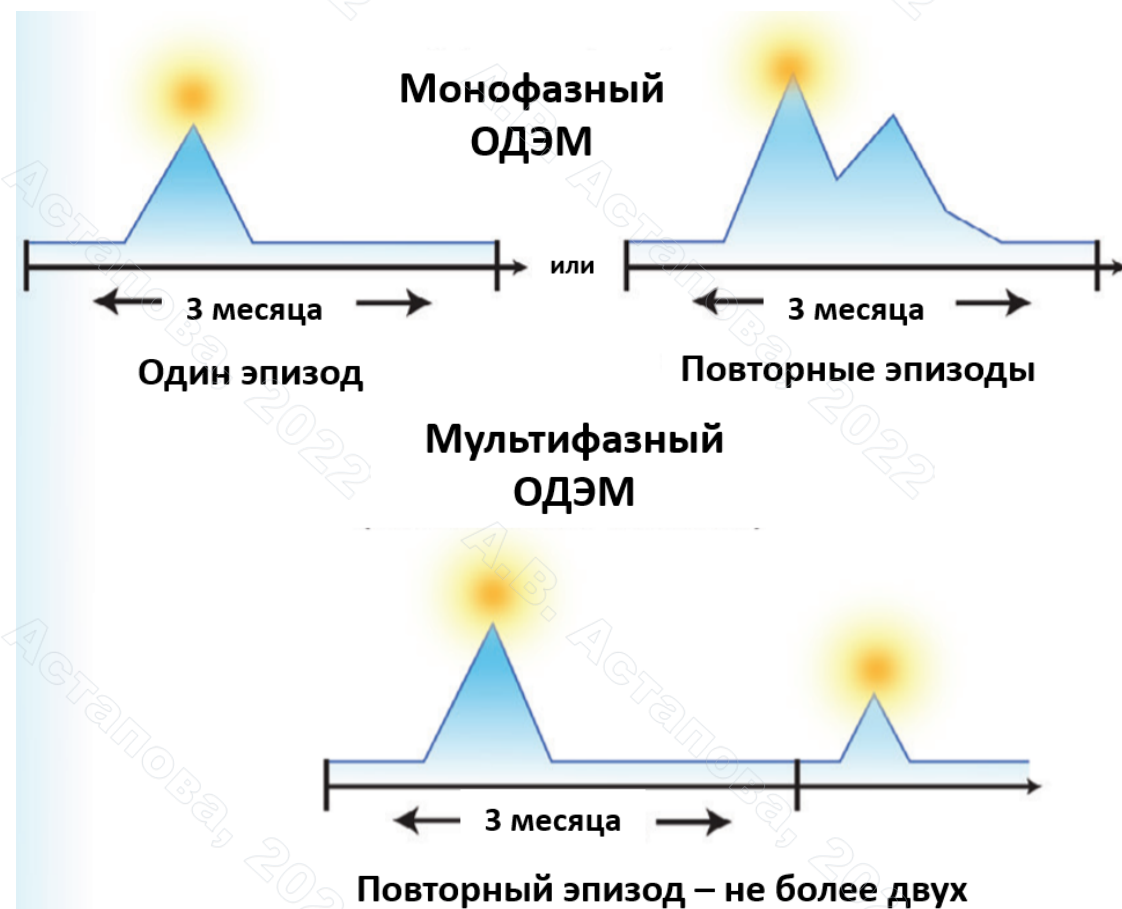
Варианты ОДЭМ у детей

Монофазный ОДЭМ

- Первый и единственный эпизод демиелинизации с энцефалопатией
- Возможна флюктуация симптомов
- Нет новых клинических симптомов и новых очагов на МРТ через 3 месяца от начала заболевания
- После развития ОДЭМ любое колебание клинических признаков или результатов визуализации в течение первых 3 месяцев считается частью монофазного заболевания

Мультифазный ОДЭМ

- Новый эпизод ОДЭМ через три или более месяцев после первоначального события, которое может быть связано с новых или повторное появление ранее выявленных клинических симптомов и изменений на МРТ
- Нет связи с временем проведенной стероидной терапией
- У детей часто ассоциирован с наличием MOG-ab



Лабораторная диагностика ОДЭМ у детей

Для ОДЭМ не существует специфического маркера, используемые лабораторные исследования направлены на исключении других заболеваний (нейроинфекции, системных заболеваний и т.д.)

Анализ ликвора:

- **Лимфоцитарный плеоцитоз**
- **Олигоклональные полосы редко** встречаются при ОДЭМ. Они являются неспецифической находкой и могут быть обнаружены в контексте нейроиммунных состояний, таких как РС, а также у пациентов с нейровоспалительными состояниями, связанными с антителами. Олигоклональные полосы также могут присутствовать при некоторых нейроинфекциях и ревматологических заболеваниях

Исследования сыворотки:

- **Олигоклональные полосы:** для оценки олигоклональных полос у вас должны быть пары СМЖ и сыворотки. Положительный тест определяется наличием > 2 полос (IgG) в спинномозговой жидкости, отсутствующих в сыворотке
- **Анти-MOG IgG:** около половины всех случаев ОДЭМ являются положительными на MOG-Ab, тогда как почти все случаи мультифазного ОДЭМ являются положительными на MOG-Ab
- **Анти-AQP4 IgG:** биомаркер ЗСОНМ. Наличие этих аутоантител при неврите зрительного нерва или поперечном миелите соответствует критериям диагноза ЗСОНМ

Лабораторная диагностика ОДЭМ у детей

- Исследование СМЖ (цитоз, белок)
- Олигоклональные полосы в крови и СМЖ
- Аутоантитела: MOG-ab, Aquaporin-4 (Анти-AQP4 IgG)
- Исследование крови и СМЖ на инфекционные агенты (герпесвирусы, энтеровирусы, респираторные вирусы, ИКБ, ВКЭ) методами ИФА, ПЦР
- Интратекальный синтез IgG (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, VZV, боррелии, ВКЭ, корь, токсоплазма, краснуха)
- АНФ, АНЦА, антитела к дсДНК IgG, скрининг системы комплемента (СН-50, С3, С4)

Дополнительно

- ВИЧ, сифилис
- Гормоны щитовидной железы
- Витамин D, B12, E
- Паранеопластическая панель (Anti-Ri (ANNA-2) antibody, CRMP-5-IgG antibody, Anti-amphiphysin IgG antibody, Anti-GAD65 antibody, NMDAR antibody)
- Антифосфолипидный синдром
- Определение антител к поверхностным антигенам нейронов (рецепторы LGI-1, CASPAR2, AMPAR, GABAR, NMDA)

Дифференциальная диагностика ОДЭМ у детей

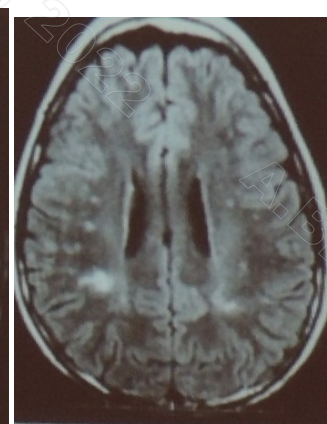
- Заболевания спектра оптиконейромиелита
- MOG-ab ассоциированные заболевания
- Рассеянный склероз
- Нейроинфекции
- Объемные образования ЦНС
- Острый геморрагический лейкоэнцефалит
- Васкулит ЦНС
- Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
- Врожденные нарушения метаболизма или митохондриальная энцефалопатия



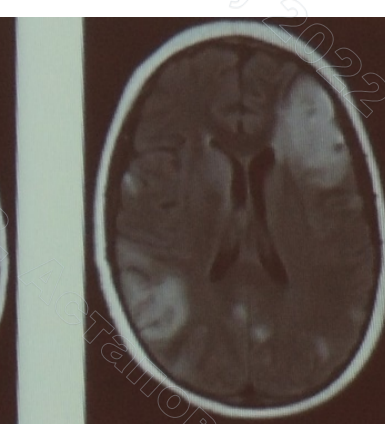
АНЕ



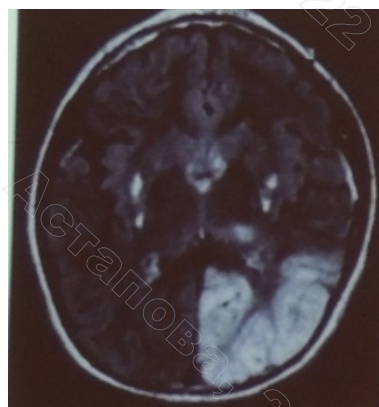
POLG-1 мутация



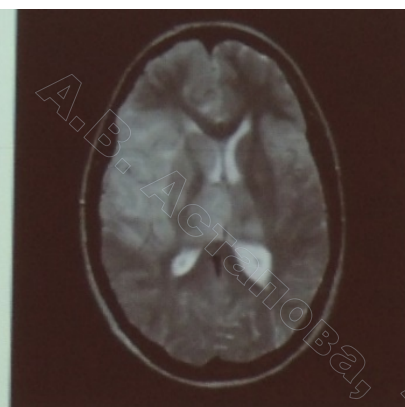
СКВ



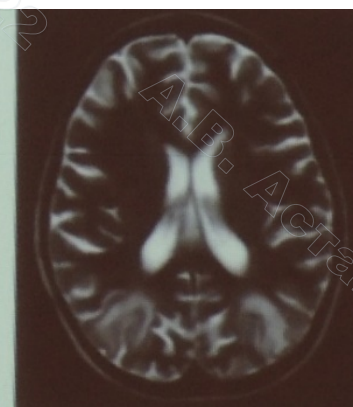
Первичный васкулит ЦНС



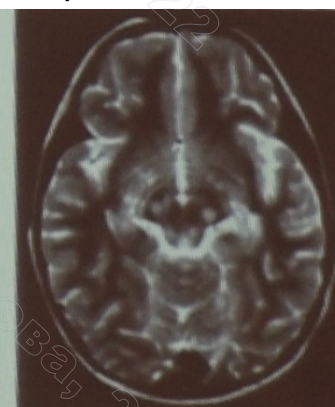
MELAS



Церебральный глиоматоз



Лейкоэнцефалопатия



Нейрофиброматоз-1

«Red flags» при диагностике ОДЭМ

Клинические проявления, атипичные для ОДЭМ

Возможные причины

Постоянная головная боль или менингеальные знаки

Энцефалит, системные аутоиммунные заболевания (нейросаркоидоз, СКВ), васкулит ЦНС

Инсультоподобная симптоматика

Васкулит ЦНС, антифосфолипидный синдром, митохондриальные заболевания (MELAS, POLG-синдром)

Повторный судорожный синдром

Инфекционный или аутоиммунный энцефалит

Дистония, паркинсоноподобная симптоматика

Инфекционный или аутоиммунный энцефалит

Нейропсихиатрическая симптоматика

СКВ, аутоиммунный энцефалит

Прогрессирующее течение

Генетические/болезни обмена, церебральный глиоматоз, нейросаркоидоз

Медленно прогрессирующая неврологическая симптоматика в анамнезе

Генетические/болезни обмена

Повторные эпизоды энцефалопатии

Генетические/болезни обмена, системные аутоиммунные заболевания, аутоиммунный энцефалит, острая некротизирующая энцефалопатия

«Red flags» при диагностике ОДЭМ

Данные СМЖ, не характерные для ОДЭМ

Плеоцитоз более $50/\text{mm}^3$, нейтрофильный плеоцитоз, белок более 100 mg/dl

Нейроинфекции (ВПГ, ВЭБ, энтеровирус, микоплазма), ЗСОНМ, СКВ

Данные МРТ, атипичные для ОДЭМ

Диффузные симметричные очаги

Генетические/болезни обмена, лейкодистрофия, митохондриальные заболевания, токсическое поражение (CO)

Ишемические очаги с ограниченной диффузией

Инсульт, митохондриальные заболевания, нейроинфекции, антифосфолипидный синдром, церебральный васкулит

Поражение височных долей

Аутоиммунный энцефалит

Лечение ОДЭМ у детей

Метилпреднизолон в дозе до 30 мг/кг, но не более 1000 мг/сут в течение 3-5 дней.

Экстракорпоральные методы (плазмаферез, каскадная плазмафильтрация)

Внутривенные иммуноглобулины (курсовая доза 2 г/кг за 3-5 дней)

Во всех сомнительных случаях, до получения результатов окончательного этиологического обследования назначаются противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир и т.д.) и при наличии показаний антибактериальные препараты (цефтриаксон, цефотаксим, азитромицин, доксициклин и т.д.)

Нейрометаболическая, ноотропная терапия, нейровитамины

Витамин D от 600 до 4000 МЕ в сутки (минимальная концентрация в сыворотке 25(OH)D 50 нмоль/л)

Реабилитация (ФТО, механотерапия, ЛФК и т.д.)

Психотерапия

Клинически изолированный синдром (КИС) у детей

Первый эпизод с высоким риском прогрессирования
демиелинизирующего процесса

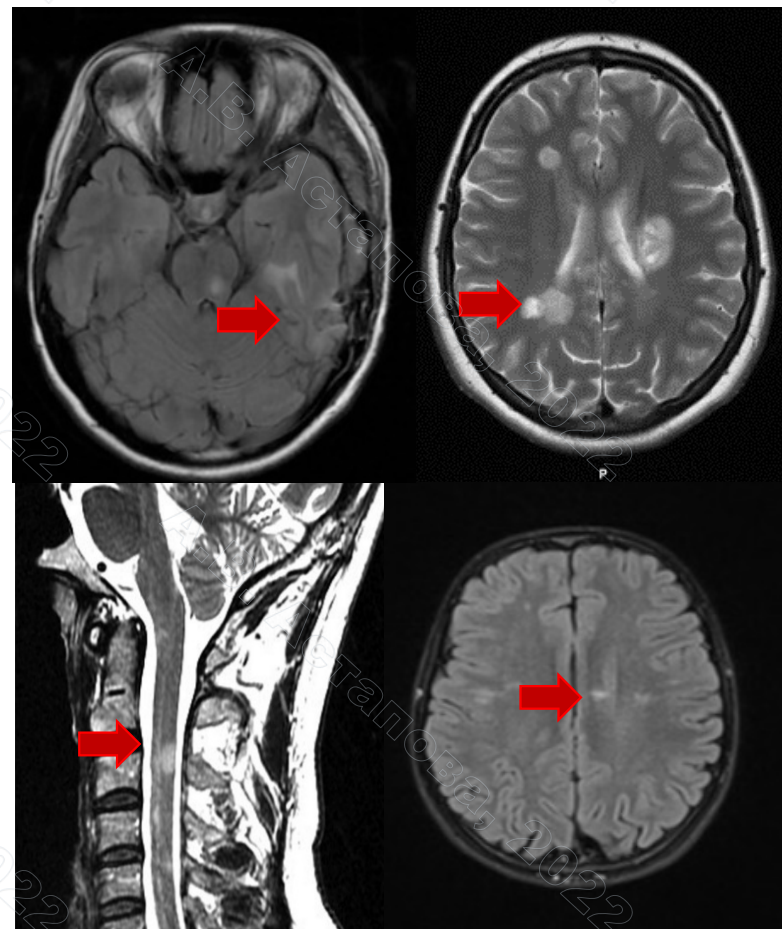
Моносимптоматика
или
Полисимптоматика (редко)

Энцефалопатии
НЕТ

первый эпизод демиелинизации, который не сопровождается симптомами энцефалопатии и может быть как моносимптомным, так и полисимптомным и характеризуется одно- или многоочаговым поражением ЦНС.

И КИС и ОДЭМ со временем могут трансформироваться в РС

Риски трансформации в РС различны и более высокие у пациентов с КИС в сравнении с ОДЭМ и другими монофазными (острыми) демиелинизирующими заболеваниями. Например, при полифокальном КИС риск составляет (30-50%), при поперечном миелите (8%), при ретробульбарном неврите (30-45%), а при ОДЭМ (15-25%)



Лабораторная диагностика КИС у детей

- Исследование СМЖ (цитоз, белок)
- Олигоклональные полосы в крови и СМЖ
- Аутоантитела: MOG-ab, Aquaporin-4 (Анти-AQP4 IgG)
- Исследование крови и СМЖ на инфекционные агенты (герпесвирусы, энтеровирусы, респираторные вирусы, ИКБ, ВКЭ) методами ИФА, ПЦР
- Интратекальный синтез IgG (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, VZV, боррелии, ВКЭ, корь, токсоплазма, краснуха)
- АНФ, АНЦА, антитела к дсДНК IgG, скрининг системы комплемента (СН-50, С3, С4)

Дополнительно

- ВИЧ, сифилис
- Гормоны щитовидной железы
- Витамин D, B12, E
- Паранеопластическая панель (Anti-Ri (ANNA-2) antibody, CRMP-5-IgG antibody, Anti-amphiphysin IgG antibody, Anti-GAD65 antibody, NMDAR antibody)
- Антифосфолипидный синдром
- Определение антител к поверхностным антигенам нейронов (рецепторы LGI-1, CASPAR2, AMPAR, GABAR, NMDA)

Лечение КИС у детей

Метилпреднизолон в дозе до 30 мг/кг, но не более 1000 мг/сут в течение 3-5 дней.

Экстракорпоральные методы (плазмаферез, каскадная плазмафильтрация)

Внутривенные иммуноглобулины (курсовая доза 2 г/кг за 3-5 дней)

Во всех сомнительных случаях, до получения результатов окончательного этиологического обследования назначаются противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир и т.д.) и при наличии показаний антибактериальные препараты (цефтриаксон, цефотаксим, азитромицин, доксициклин и т.д.)

Нейрометаболическая, ноотропная терапия, нейровитамины

Витамин D от 600 до 4000 МЕ в сутки (минимальная концентрация в сыворотке 25(OH)D 50 нмоль/л)

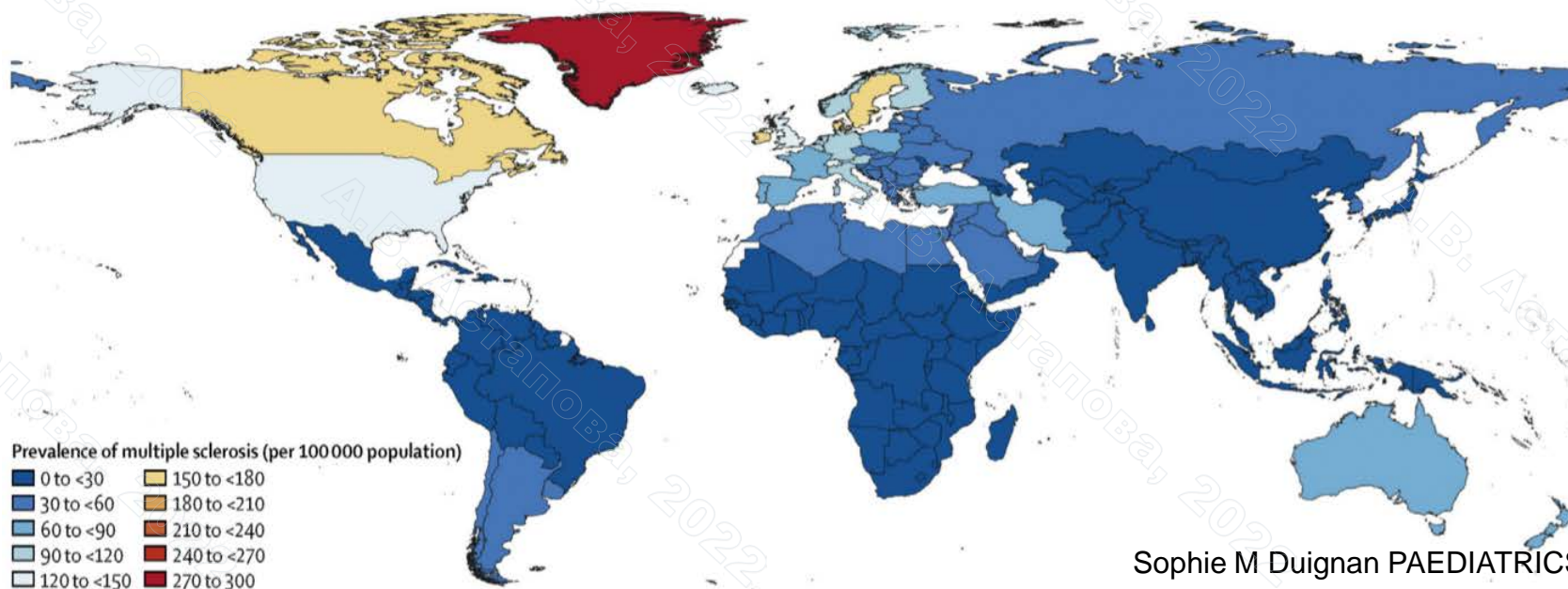
Реабилитация (ФТО, механотерапия, ЛФК и т.д.)

Психотерапия

Рассеянный склероз (РС) у детей

Рассеянный склероз (РС) у детей — аутоиммунное и нейродегенеративное заболевание белого и серого вещества ЦНС

- ✓ Общая заболеваемость РС в мире — 2,6 млн. человек
- ✓ Дети с РС составляют 3-10% всех больных РС
- ✓ Заболеваемость колеблется от 0.13 до 0.66 на 100 000 детей
- ✓ Дети с РС в возрасте до 10-12 лет — до 1% от всех случаев заболевания
- ✓ В ряде регионов России заболеваемость РС составляет 20-60 случаев на 100 тыс. населения



Особенности РС у детей

- У детей с дебютом РС до **11 лет соотношение мальчиков и девочек приблизительно одинаковое, после 12 лет преобладают девочки**
- **Дебют РС у детей старшего возраста чаще монофокальный, у группы младше 10 лет — полифокальный** и вовлекается ствол ГМ. Но в целом симптомы РС схожи у подростков и взрослых
- **Частота обострений у детей в первые 6 лет от начала заболевания в 2-3 раза больше, чем у взрослых**
- Приблизительно у **30% детей на раннем этапе обнаруживаются признаки значительных когнитивных нарушений** со значительным прогрессированием в течение двух лет, более 50% детей демонстрируют снижение когнитивных показателей в течение 5 лет
- **Тяжесть обострений по шкале EDSS у детей больше, но дети лучше и быстрее восстанавливают неврологический дефицит после 1 эпизода демиелинизации**
- **Достижение значимой инвалидизации занимает у детей больший промежуток времени, но в целом возраст ее достижения меньше, чем у взрослых**

Факторы риска РС у детей

Генетика. Риск РС от 2% до 5% у ближайших родственников и от 25% до 30% у монозиготных близнецов. Первым генетическим фактором риска, идентифицированным у представителей европеоидной расы с РС, является HLA-DRB1*15:01 в МНС класса II. Наличие варианта увеличивает риск рассеянного склероза примерно в 3 раза.

Предшествующая инфекция вирусом Эпштейна-Барр неизменно связана с повышенным риском развития рассеянного склероза у детей. Для лиц с предшествующей инфекцией простого герпеса (ВПГ) риск РС зависит от статуса HLA-DRB1*1501.

Низкий уровень витамина D и низкое потребление железа показали значительную связь с педиатрическим РС.

Состав кишечной микробиоты при РС у детей имеет некоторые отличия по сравнению со здоровым контролем. Исследования показали изменение микробиоты кишечника у пациентов с РС в сторону более воспалительной среды.

Ожирение. Многие исследования показывают, что высокий процент пациентов с РС имеет избыточный вес. Более высокие индексы массы тела связаны с повышенным риском развития РС у девочек в постпубертатном периоде. У девочек с избыточной массой тела или ожирением заболевание начиналось в более раннем возрасте по сравнению с девочками с более низким ИМТ.

Воздействие курения. Одно исследование показало, что курение родителей дома удваивает риск первого эпизода РС. Воздействие сигаретного дыма в сочетании с HLA-DRB1*1501-позитивным статусом увеличивало вероятность РС у детей в 3,7 раза по сравнению с детьми с монофазным приобретенным демиелинизирующим синдромом.

Клинические проявления РС у детей

Атака, приступ, рецидив, обострение, клинически изолированный синдром (КИС — когда это первый эпизод) — это синонимы, эти термины подразумевают под собой монофазный клинический эпизод с объективными данными о наличии моно- или полифокальной очаговой неврологической симптоматики, характерной для эпизода воспалительной демиелинизации ЦНС.

Этот эпизод может развиваться остро или подостро, **очаговая неврологическая симптоматика должна сохраняться не менее 24 часов** с возможным последующим самостоятельным восстановлением и не сопровождаться общеинфекционным синдромом.

Клинические проявления: парезы, нарушение чувствительности, поражение черепных нервов (в том числе ретробульбарный неврит), координаторные нарушения, нарушение функции тазовых органов и т.д. Поражение мозжечка и ствола головного мозга встречаются чаще, чем у взрослых.

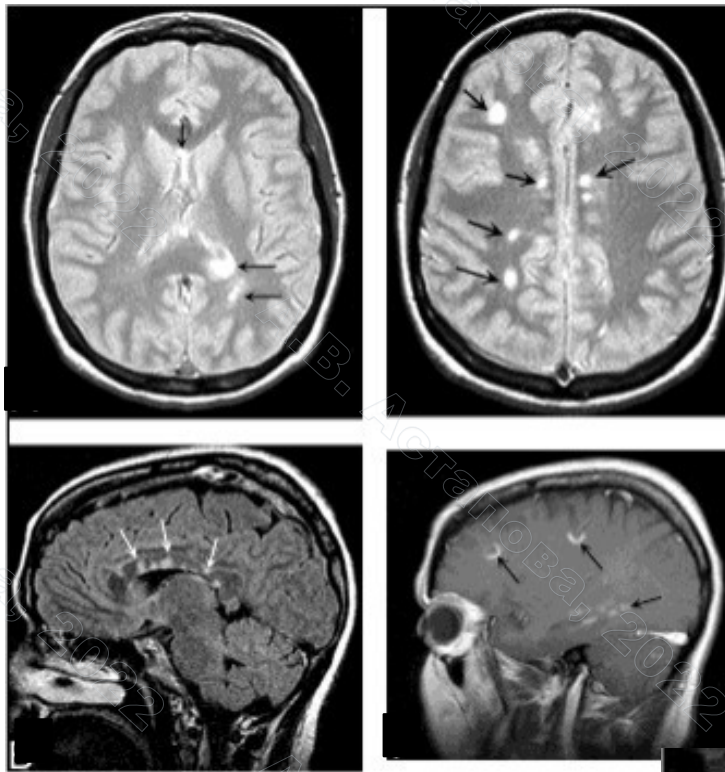
Чаще встречаются: нарушение чувствительности (39–63%); мозжечковые нарушения, такие как атаксия или дизартрия (44–50%); снижение остроты зрения или болезненные движения глаз (36–38%); ствол головного мозга (30–31%); гемипарез, парапарез, дисфункция кишечника/мочевого пузыря (29–50%).

Энцефалопатия не является признаком рассеянного склероза.

МРТ-картина при детском РС

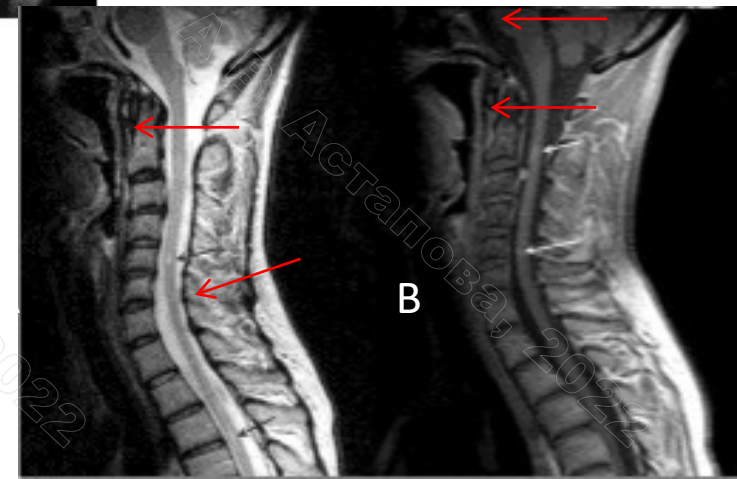
ТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

- перивентрикулярное белое вещество
- мозолистое тело
- субкортикальное вещество
- ствол мозга
- ножки и гемисферы мозжечка
- кора



РЕДКАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

- подкорковые ядра
- зрительные нервы
- спинной мозг (для РС характерны небольшие округлые очаги, для ОДЭМ и НМО более обширные очаги, более 3 сегментов СМ)

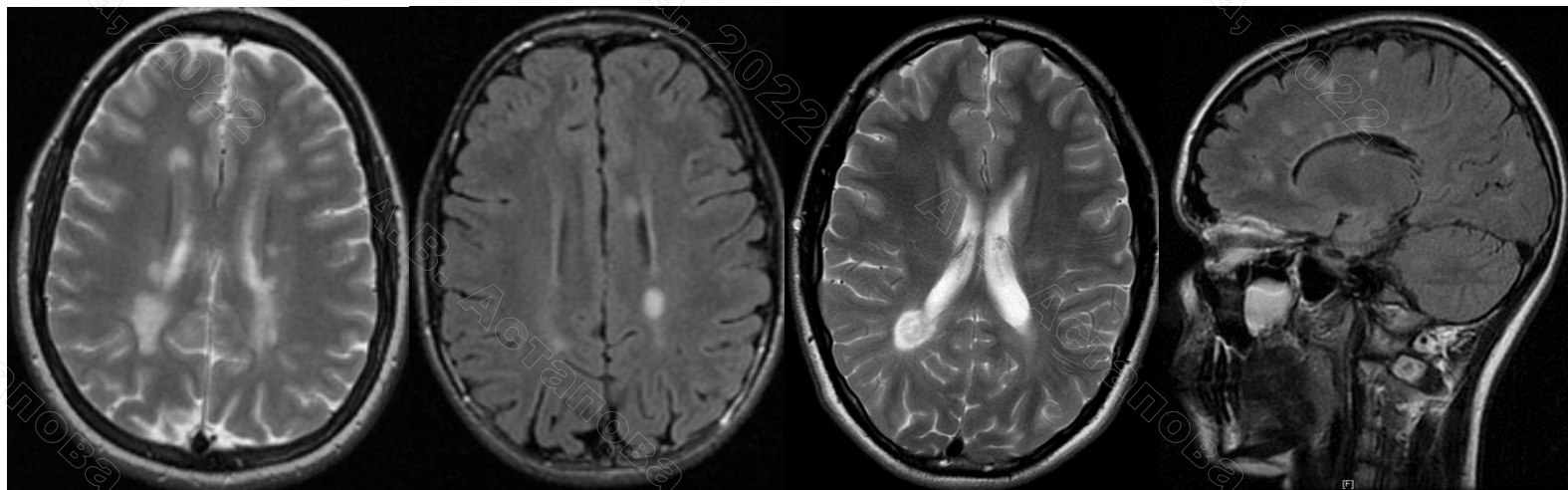


МРТ-картина при детском РС

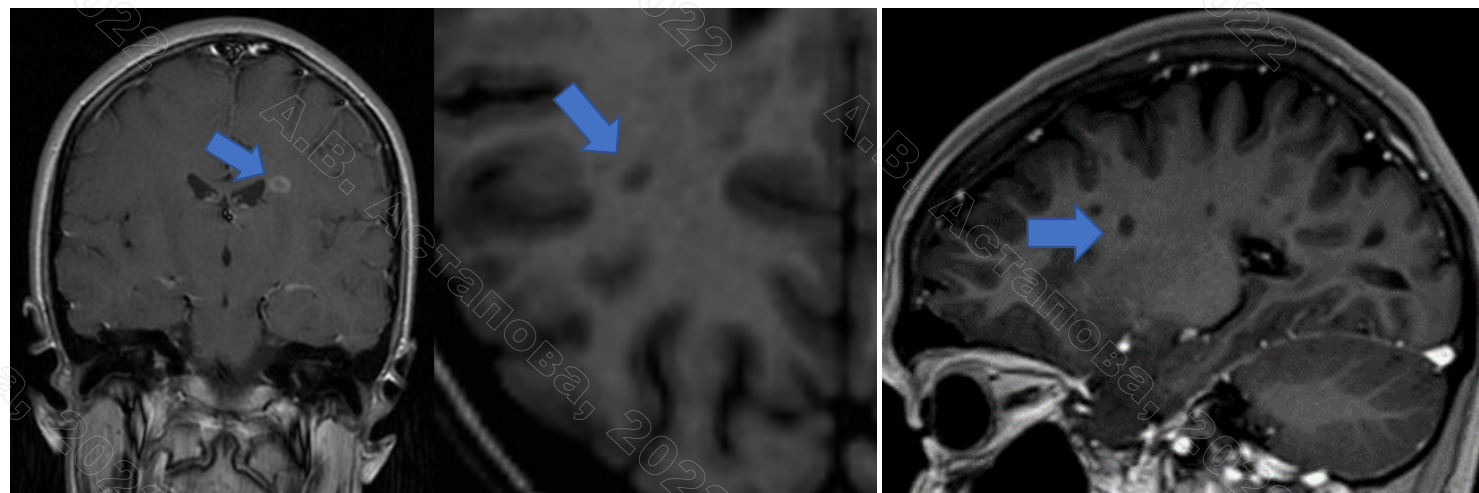
При первом МРТ **большее число очагов на T2-ВИ, очаги более крупные (≥ 1 см)** по сравнению со взрослыми, что может свидетельствовать о более выраженном отеке в зоне поражения, что вероятно, связано с незрелым гематоэнцефалическим барьером и микроглией у детей.

Чаще выявляются очаги накапливающие контрастное вещество (68,4% против 21,2%).

Чаще наблюдается разрешение (>50%) ранее выявленных очагов на T2-ВИ по сравнению со взрослыми, что свидетельствует о менее деструктивных или более обратимых поражениях у детей, что объясняется меньшей потерей аксонов и демиелинизацией или лучшей ремиелинизацией у детей, чем у взрослых.



T2/FLAIR очагов



Gd+ очаги

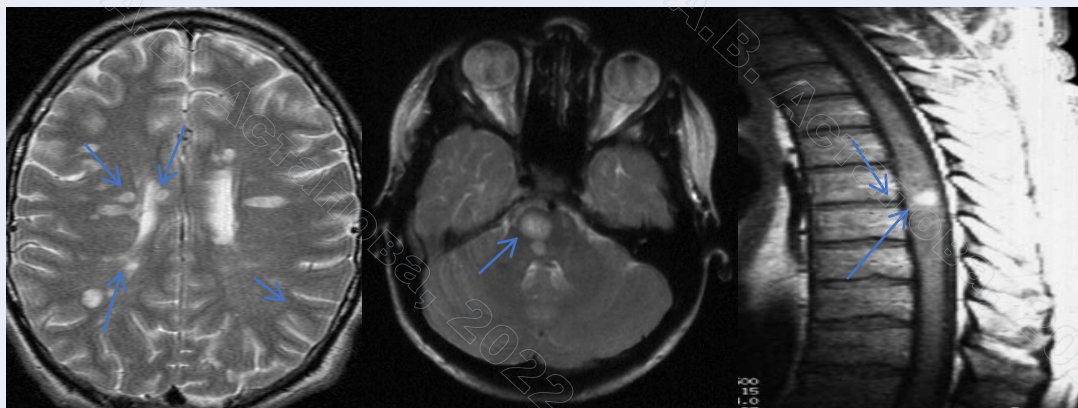
Black Holes

Критерии McDonald 2017 для диссеминации в пространстве и времени по данным МРТ

Диссеминация в пространстве (DIS)

Может быть подтверждена наличием одного или нескольких гиперинтенсивных очагов на T2-ВИ характерных для РС в двух или более из следующих областей ЦНС:

- перивентрикулярно
- корковые или юкстакортикально
- инфратенториально
- спинной мозг



Диссеминация во времени (DIT)

Одновременным наличием очага накапливающего контрастное вещество и очага не накапливающего контрастное вещество
ИЛИ

Появление нового гиперинтенсивного очага на T2-ВИ или очага, накапливающего контрастное вещество при последующем МРТ в сравнении с базовым (первоначальным) МР-исследованием независимо от времени его проведения



Международные критерии диагностики РС

McDonald, редакция 2017 год

(рекомендованы для детей старше 11 лет)

	Количество очагов с объективными клиническими признаками	Дополнительные данные, необходимые для диагноза РС
≥2 клинических атак	≥2	Не требуется
≥2 клинических атак	1 очаг, наличие объективных клинических признаков и анамнез предполагающий наличие старых очагов	Не требуется
≥2 клинических атак	1 очаг, наличие объективных клинических признаков без анамнеза предполагающего наличие предыдущих очагов	Диссеминация в пространстве (дополнительная клиническая атака с вовлечением другого участка ЦНС или МРТ)
1 клиническая атака (например, КИС)	≥2 очагов и наличие объективных клинических признаков	Диссеминация во времени (новая клиническая атака или новые очаги на МРТ) ИЛИ наличие олигоклональных ЦСЖ-специфических антител
1 клинический эпизод (например, КИС)	1 очаг, наличие объективных клинических признаков	1. Диссеминация в пространстве (новая клиническая атака с вовлечением другого участка ЦНС или МРТ) 2. Диссеминация во времени (новая клиническая атака или новые очаги на МРТ) или наличие олигоклональных ЦСЖ-специфических антител

Международные критерии диагностики РС

McDonald, редакция 2017 год

(рекомендованы для детей старше 11 лет)

- Для пациентов старше 18 лет, если критерии McDonald 2017 года выполнены и лучшего объяснения клинической картины нет, диагноз — РС.
- При возникновении КИС, но критерии McDonald 2017 не полностью выполнены, диагноз — вероятный РС.
- Если во время обследования выявлено заболевание, которое лучше соответствует клинической картине, диагноз — не РС.
- Если эпизод полностью соответствует определению «клиническая атака», то никаких дополнительных обследований не требуется.
- Если клинические и МРТ данные недостаточные (например, эпизод не соответствует определению «клиническая атака») и есть сомнения, то дополнительно следует выполнить МРТ спинного мозга и исследование олигоклональных полос в ЦСЖ.
- Если результаты дополнительного обследования оказались отрицательными, следует соблюдать осторожность и рассмотреть другие альтернативные диагнозы.
- Диагноз РС, основанный на объективных данных двух клинических атак, самый достоверный.

Международные диагностические критерии РС у детей

(IPMSSG) 2012 г

(рекомендованы к использованию у детей младше 11 лет)

- ❖ Два клинических эпизода (без энцефалопатии), клиническая картина соответствует типичным для РС обострениям, с разницей более чем 30 дней, затрагивающие более чем 1 область головного мозга, зрительных нервов или спинного мозга.
- ❖ Один клинический эпизод у пациента в возрасте 11-18 лет с клиникой, типичной для РС, соответствующий критериям McDonald 2010 г при распространении очагов на МРТ в пространстве (≥ 1 T2-гиперинтенсивного очага, расположенного как минимум в 2 из 4 характерных для РС зонах: юкстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге) и критериям диссеминации во времени (наличием на МРТ бессимптомного очага(ов), накапливающего контраст, и очага, не накапливающего контраст).
- ❖ Один клинический эпизод (без энцефалопатии), характерный для РС и на МРТ и при проведении через 30 дней после развития клинической симптоматики и выявления по меньшей мере одного нового очага на T2-ВИ.
- ❖ Наличие первого клинического эпизода, который соответствует критериям ОДЭМ, далее возникновение второго эпизода, возможно без клиники ОДЭМ (через 3 и более месяцев после первого), связанное с появлением новых очагов на МРТ, соответствующих критериям McDonald 2010.

Лабораторная диагностика РС у детей

- Исследование СМЖ (цитоз, белок)
- Олигоклональные полосы в крови и СМЖ
- Аутоантитела: MOG-ab, Aquaporin-4 (Анти-AQP4 IgG)
- Основной белок миелина
- Исследование крови и СМЖ на инфекционные агенты (герпесвирусы, энтеровирусы, респираторные вирусы, ИКБ, ВКЭ) методами ИФА, ПЦР
- Интратекальный синтез IgG (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, VZV, боррелии, ВКЭ, корь, токсоплазма, краснуха)
- АНФ, АНЦА, антитела к дсДНК IgG, скрининг системы комплемента (СН-50, С3, С4)

Дополнительно

- ВИЧ, сифилис
- Гормоны щитовидной железы
- Витамин D, B12, E
- Паранеопластическая панель (Anti-Ri (ANNA-2) antibody, CRMP-5-IgG antibody, Anti-amphiphysin IgG antibody, Anti-GAD65 antibody, NMDAR antibody)
- Антифосфолипидный синдром
- Определение антител к поверхностным антигенам нейронов (рецепторы LGI-1, CASPAR2, AMPAR, GABAR, NMDA)
- MRZ-реакция при рассеянном склерозе
- Генотипирование HLA-DRB1 при ревматической патологии

Выявление олигоклонального иммуноглобулина IgG в ликворе

Тип синтеза	Характер синтеза IgG в ликворе	Характер синтеза IgG в сыворотке крови	Клиническая интерпретация
1	Поликлональный	Поликлональный	Норма или острое воспалительное заболевание.
2	Олигоклональный	Поликлональный	Чувствительность достигает 85-95% в дебюте заболевания.
3	Олигоклональный	Олигоклональный (меньше полос)	Характерен для РС, иногда (+) при СКВ, постинфекционных энцефалитах, саркоидозе.
4	Олигоклональный	Олигоклональный (идентично ЦСЖ)	Характерен при генерализованных процессах с вовлечением гематоэнцефалического барьера: боррелиоз, нейросифилис, Гийен-Барре, ВИЧ, грибковый менингоэнцефалит.
5	Моноклональный	Моноклональный	Множественная миелома, лимфома ЦНС и другие парапротеинемии (рекомендуется дообследование).



Выявление олигоклонального иммуноглобулина IgG в ликворе (цереброспинальной жидкости) является наилучшим лабораторным тестом для диагностики рассеянного склероза на всех стадиях заболевания. Результат лабораторного метода позволяет оценить изменения клональности иммуноглобулинов в ходе хронического иммунного ответа в центральной нервной системе. Термин «олигоклональный» означает трансформацию специфического иммунного ответа по мере воспаления. Если при остром воспалении иммунный ответ обычно «поликлональный», то по мере хронизации нарастает число только тех клонов иммунных клеток, которые взаимодействуют со своими аутоантигенами.

Лечение обострений РС у детей

Метилпреднизолон в дозе до 30 мг/кг, но не более 1000 мг/сут в течение 3-5 дней.

Экстракорпоральные методы (плазмаферез, каскадная плазмафильтрация)

Внутривенные иммуноглобулины (курсовая доза 2 г/кг за 3-5 дней)

Во всех сомнительных случаях, до получения результатов окончательного этиологического обследования назначаются противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир и т.д.) и при наличии показаний антибактериальные препараты (цефтриаксон, цефотаксим, азитромицин, доксициклин и т.д.)

Нейрометаболическая, ноотропная терапия, нейровитамины

Витамин D от 600 до 4000 МЕ в сутки (минимальная концентрация в сыворотке 25(OH)D 50 нмоль/л)

Реабилитация (ФТО, механотерапия, ЛФК и т.д.)

Психотерапия

Препараты, изменяющие течение РС у детей (ПИТРС)

Препарат	Механизм действия	Доза и способ применения	Побочные эффекты	Скрининговое обследование	Мониторинг терапии
Инъекционные иммуномодуляторы					
IFN-β-1a	<ul style="list-style-type: none"> -Ингибирует транспортировку лимфоцитов в ЦНС -Повышает активность супрессорных Т-клеток -Снижает выработку провоспалительных цитокинов 	22 or 44 мкг п/к 2 р/нед	Гриппоподобные реакции, повышение активности трансаминаз, депрессия, реакции в месте инъекции. Серьезные НЯ встречаются редко	Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (функция печени), гормоны щитовидной железы	Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (функция печени), гормоны щитовидной железы
IFN-β-1a		30 мкг в/м 1 р/нед			
IFN-β-1b		250 мкг п/к через день			
Pegylated IFN-β-1a		125 мкг п/к каждые 14 дней			
Глатирамера ацетат	<ul style="list-style-type: none"> -Способствует активности клеток Th2 -Сдвиг в сторону противовоспалительного состояния 	20 мг п/к 1 раз в сутки/ 40 мг п/к трижды в неделю	Реакции в месте инъекции Серьезные НЯ встречаются редко	Нет	Нет

Препараты, изменяющие течение РС у детей (ПИТРС)

Препарат	Механизм действия	Доза и способ	Побочные эффекты	Скрининговое обследование	Мониторинг терапии
Пероральные иммуномодуляторы					
Финголимод	-Модулятор рецептора сфингозин-1-фосфата -Приводит к подавлению лимфатических узлов и препятствует выходу активированных лимфоцитов из лимфатических узлов	0,5 мг перораль но 1 раз в день	Брадикардия, отек макулы, инфекция, лимфопения, увеличение трансаминаз	Общеклинический анализ крови, б/х крови (функция печени), антитела к ветряной оспе, офтальмологическое обследование осмотр, ЭКГ, вакцинация при необходимости	Мониторинг первой дозы офтальмологическое обследование Общеклинический анализ крови, б/х крови (функция печени) Периодический осмотр кожи
Терифлуномид	-Лимфоцитопения Т- и В-кл -Нарушает синтез пиридина	14 мг перораль но 1 раз в сутки • 7 мг перораль но 1 раз в сутки	Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, алоpecia, увеличение трансаминаз, повышение АД, периферическая невропатия	Общеклинический анализ крови, б/х крови (функция печени), квантифероновый тест Тест на беременность	Трансаминазы ежемесячно первые 6 мес, далее периодически б/х крови (функция печени), общеклинический анализ крови
Диметилфумарат	-Путь Nrf2 -Переход на Th2 или противовоспалительные - Цитокиновый профиль Способствует антиоксидантному	240 мг перораль но два раза в день	Приливы, тошнота, расстройство желудка, ИМВП, лимфопения Сообщается о PML	Общеклинический анализ крови, б/х крови (функция печени)	Общеклинический анализ крови, б/х крови (функция печени)

Препараты, изменяющие течение РС у детей (ПИТРС)

Препарат	Механизм действия	Доза и способ применения	Побочные эффекты	Скрининговое обследование	Мониторинг терапии
Инфузионные иммуномодуляторы					
Натализумаб	Маб против альфа-4 интегрина • Предотвращает пересечение ГЭБ лимфоцитами	300 мг в/в каждые 4 недели (доза для взрослых) 3-5 мг/кг в/в каждые 4 недели (дети)	PML, реакция на инфузию гепатотоксичность	JS вирус антитела/индекс Общеклинический анализ крови, б/х крови (функция печени)	JS вирус антитела/индекс Общеклинический анализ крови, б/х крови (функция печени)
Окрелизумаб	Маб против CD 20 на В-клетках	600 мг в/в каждые 6 мес	Реакция на инфузию ИМВП Инфекции ВДП Злокачественные новообразования	Квантифероновый тест, обследование на гепатиты АТ к ветряной оспе, вакцинация при необходимости	Уровень CD 19/20 клеток каждые 3 мес. Онкоскрининг
Ритуксимаб	Маб против CD 20 на В-клетках	750 мг/м ² /доза внутривенно (максимум 1 г) × 2 дозы с интервалом 2 недели каждые 6 мес	Реакция на инфузию, PML	Квантифероновый тест, обследование на гепатиты, вакцинация при необходимости, ОАК с подсчетом субпопуляций клеток, развернутый б/х анализ крови	Уровень CD 19/20 клеток каждые 3 мес.
Алемтузумаб	Маб против CD 52, вызывает длительное истощение CD52+ лимфоцитов	12 мг в/в 5 последовательных ежедневных инфузий. Через 1 год 3 последовательных ежедневных инфузии	Лимфопения, реакция на инфузию, вторичные аутоиммунные 3-я, злокачественные новообразования (рак щит. железы, меланома)	Осмотр кожи Антитела к VZV Панель гепатитов (группы высокого риска) Квантифероновый тест Прививки при необходимости	Профилактика пневмоцистной пневмонии и ВПГ Исследования щитовидной железы каждые 3 месяца ОАК, креатинин, ОАМ ежемесячно Ежегодное обследование кожи

Модели лечения рассеянного склероза

Индукция терапии — использование в качестве стартовой терапии более мощных препаратов 2 и 3 линии, предполагая, что такой метод может помочь «перезагрузить» иммунную систему и контролировать воспаление с самого начала. Ограничивающим фактором является потенциальная токсичность и серьезные побочные эффекты.

Эскалация терапии относится к последовательной смене препаратов от 1 линии к 2 по мере необходимости в зависимости от эффективности. Недостаточно доказательств как для взрослых, так и для детей с РС, чтобы отдать предпочтение одной модели перед другой.

До 30% детей с РС на терапии препаратами 1 линии в течение 1.3 года переводятся на вторую линию терапии из-за прогрессирования заболевания.

На данный момент концепция терапии первой и второй линии становится все более размытой у больше внимания уделяется индивидуальным особенностям пациента (личная толерантность к рискам и предшествующая активность заболевания).

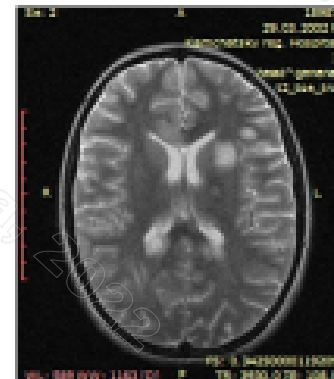
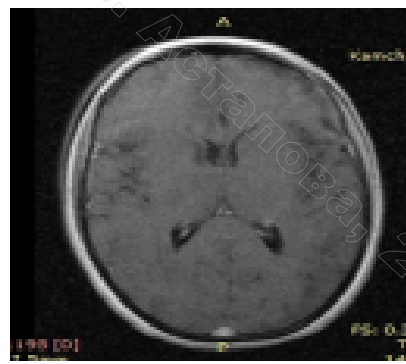
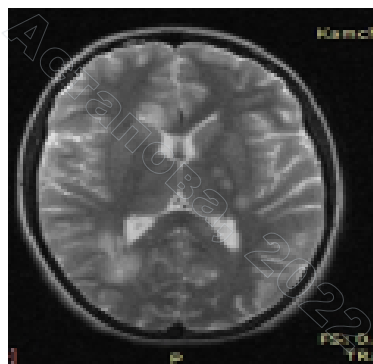
По данным иностранных публикаций за последние несколько лет до 17 % пациентов, ранее не получавших лечение, начали терапию с использованием пероральных и инфузионных препаратов.

В 2012 г. Международная педиатрическая исследовательская группа по РС предложила критерии неадекватного лечения пациентов, принимающих ДМТ в течение не менее 6 месяцев:

1. Отсутствие снижения частоты рецидивов, количества новых очагов на T2-В и очагов, накапливающих контраст
2. и/или 2 или более обострений в течение 12 месяцев

Клиническое наблюдение. Девочка М., 15 лет (находилась в ДНКЦИБ в 2017 г)

- С ноября 2016 стала уставать, головная боль; к врачу не обращались, связывая данные жалобы с большими школьными нагрузками
- Февраль 2017 — онемение половины лица, головокружение
- Март 2017 — нарастание слабости, многократная рвота, нарушение сознания до уровня сопора



В правой и левой гемисферах субкортикально в глубоких отделах лобной, теменной, височной доли, обоих полушариях мозжечка, продолговатом мозге, левой половине моста, левой ножке мозга, вентролатеральных ядрах таламуса, паравентрикулярной зоне - множественные, разнокалиберные очаги, диаметром от 0,5 до 1,8 см. После в/в усиления отмечается накопление контраста отдельными участками очагов.



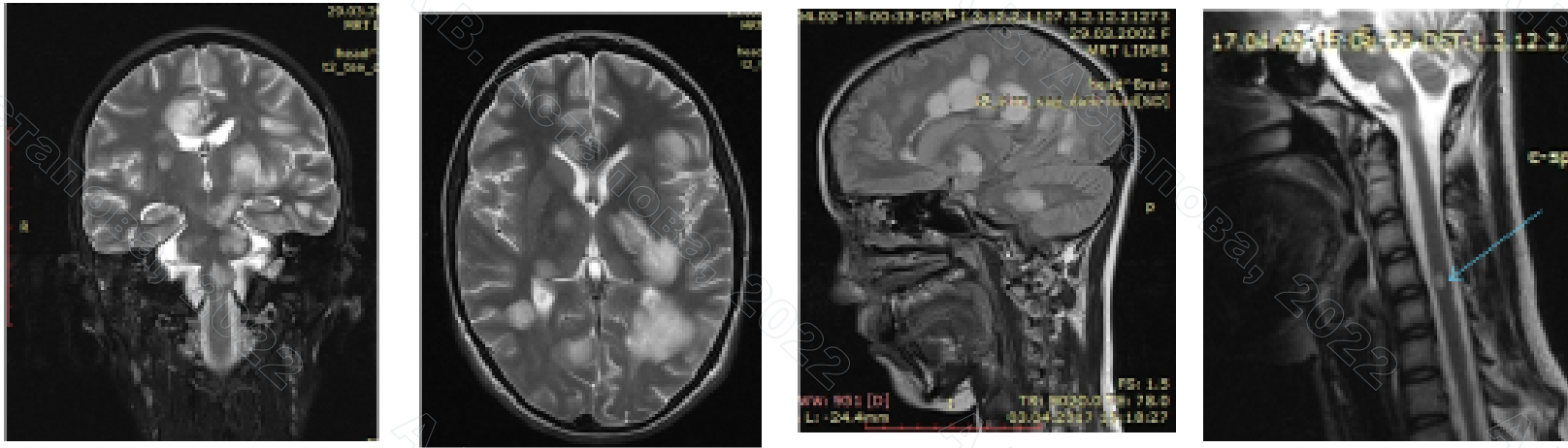
D-s: ОДЭМ

* материал д.м.н. Вильниц А.А.

Клиническое наблюдение. Девочка М., 15 лет

Терапия: пульс-гормональная, ВВИГ, плазмаферез, противовирусная, антибактериальная, нейрометаболическая

На этом фоне апрель 2017 г — отрицательная динамика, углубление нарушения сознания, нарастание очаговой неврологической симптоматики



В белом в-ве лобных, теменных D<S, височных долей, в левой ножке среднего мозга, Левых отделах моста, верхних и средних ножках моста, продолговатом мозге, занимая Почти весь поперечник области тела, валика мозолистого тела, обеих гемисферах Мозжечка множественные полиморфные сливного характера очаги патологического МР-сигнала Немногочисленные в лобной, теменной долях левой гемисферы, затылочных долях с умеренно Выраженным масс-эффектом за счет перифокального отека. Патологический МР-сигнал (очаг демиелинизации на уровне С4/С5. **МР картина соответствует ОДЭМ.**

* материал д.м.н. Вильниц А.А.

Клиническое наблюдение. Девочка М., 15 лет

- При поступлении в ДНКЦИБ вегетативное состояние
- СМП 05.05 **цитоз 5/3; белок 0,7 г/л;**
- Повторное этиологическое обследование крови и ликвора — данных за инфекционную природу заболевания не получено
- Комплексное обследование на предмет системных васкулитов, АФС, паранеопластических энцефалитов — отрицательно.
- Определен патологический тип синтеза IgG: **олигоклональный IgG в ликворе (ОСВ+) и поликлональный IgG в сыворотке крови** (2 тип синтеза)
- ТЕРАПИЯ: противовирусная, нейрометаболическая терапия, витамины D, группа B, A, E, миорелаксанты, ноотропы; ЛФК, массаж



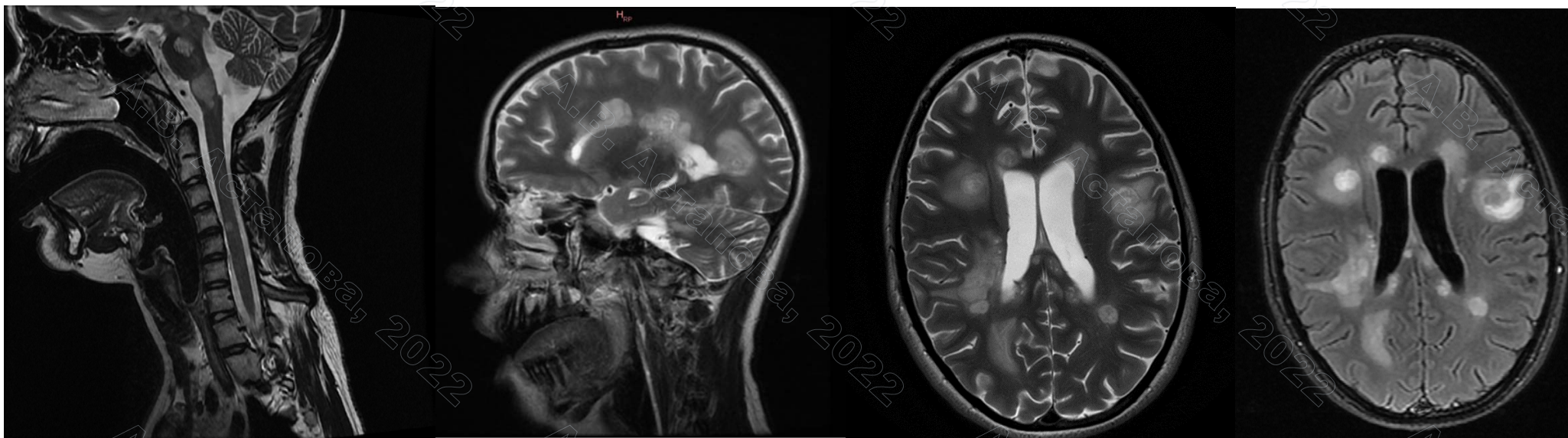
Восстановление сознания, глотания, речи, расширение двигательной активности: самостоятельно переворачивалась в постели, садилась с помощью, сидела с опорой.

Самостоятельно ела (активно пользуясь левой рукой).

Сохранялись нарушения зрения, дизартрия, спастический тетрапарез, грубее выраженный в правых конечностях.

Клиническое наблюдение. Девочка М., 15 лет

Контроль МРТ через 1 месяц после поступления в ДНКЦИБ

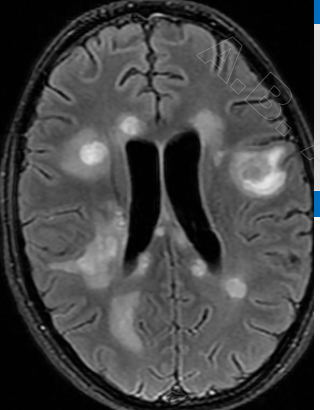


МРТ — сохраняется многоочаговое поражение ЦНС, часть очагов копит контрастное в-во, очаги приобрели более отчетливую округлую форму.

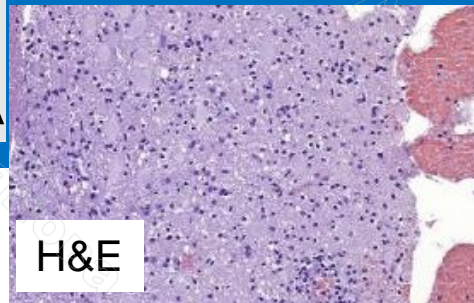
МР-признаки диссеминации очагов в пространстве и времени, что характерно для РС

Проводилась дифференциальная диагностика: системные заболевания с поражением ЦНС, васкулит ЦНС, ЗСОНМ, болезнь Марбурга, болезнь Бало (Baló's concentric sclerosis), гельминтозы ЦНС.

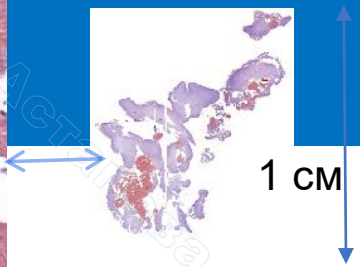
* материал д.м.н. Вильниц А.А.



БИОПТАТ ОЧАГА ГОЛОВНОГО МОЗГА



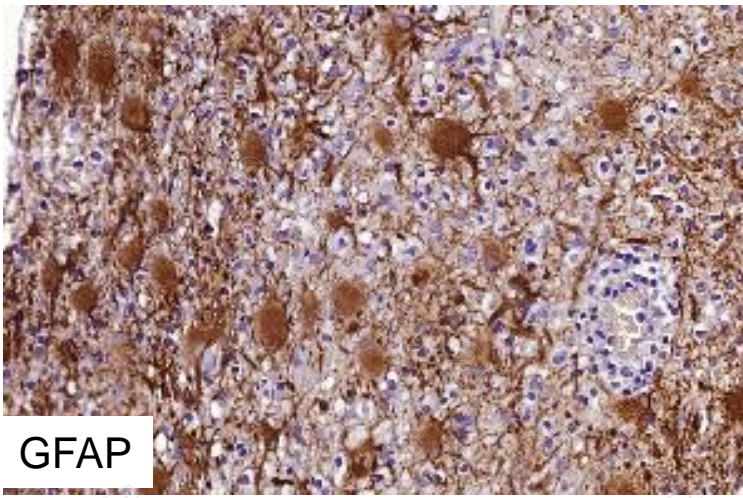
H&E



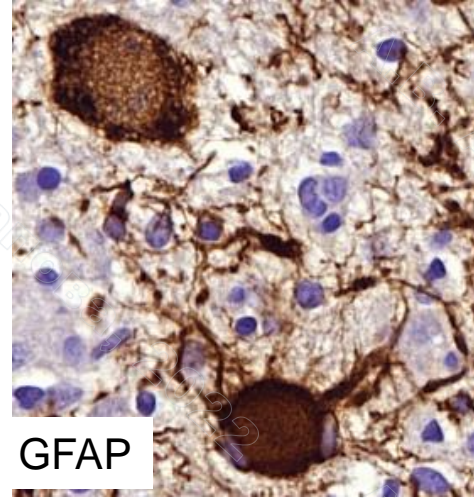
1 см

Представлены некоторые морфологические изменения, характерные для РС

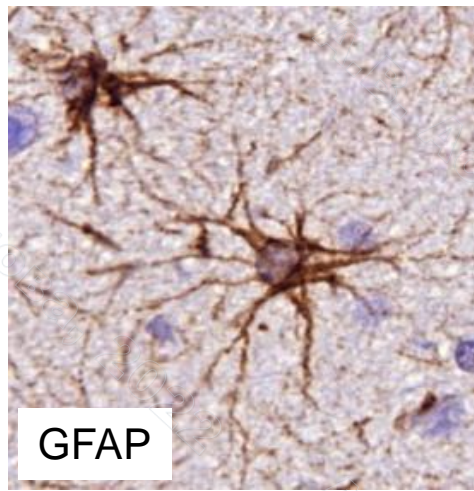
ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АСТРОЦИТОВ (GFAP*+ АСТРОЦИТЫ В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ ОЧАГА)



GFAP



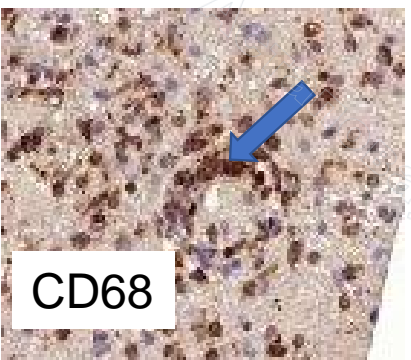
GFAP



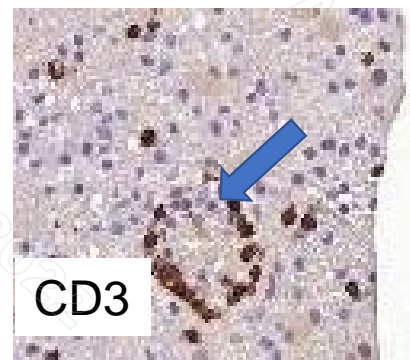
GFAP

GFAP —
глиальный
Фибриллярный
кислый протеин

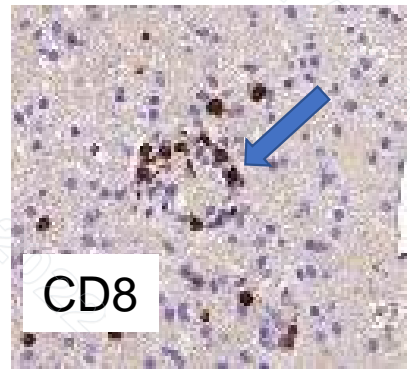
ПОЛИМОРФНОКЛЕТОЧНЫЕ ВАСКУЛИТЫ (МАКРОФАГИ, Т- И В-ЛИМФОЦИТЫ)



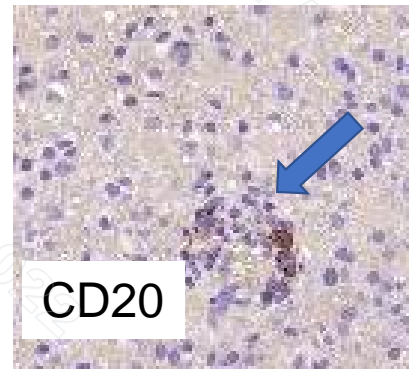
CD68



CD3



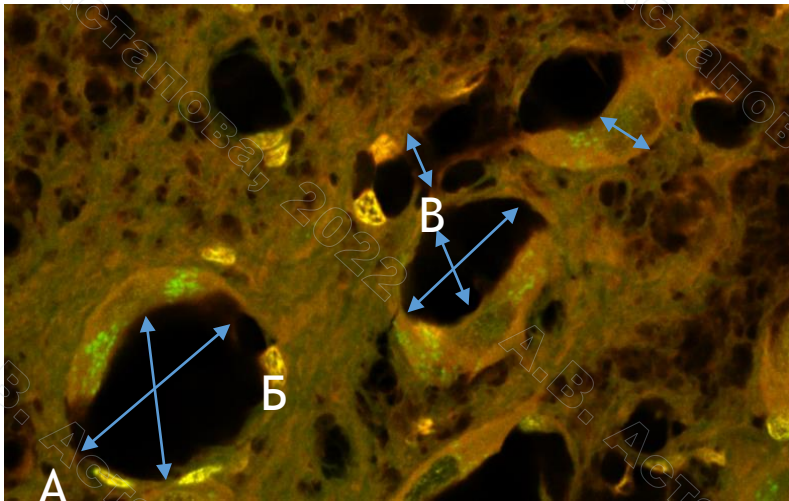
CD8



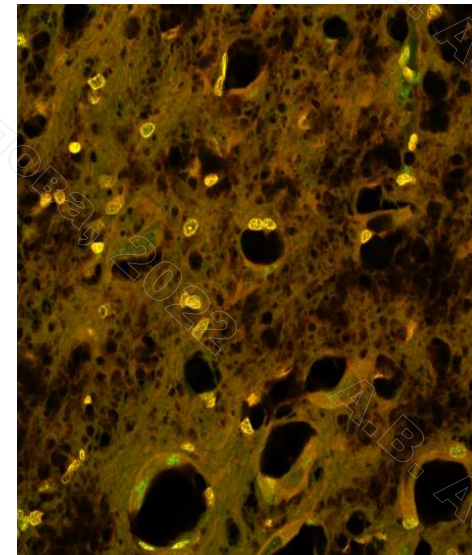
CD20

* материалы
д.м.н. В.Е. Карева

- ▶ Исследование биоптата с помощью конфокальной микроскопии для поиска инфекционных возбудителей
- ▶ Иммуногистохимическое исследование биоптата — экспрессия антигенов ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ, ВВЗ, токсоплазм — отрицательно
- ▶ **Выявлена необильная гранулярная экспрессия антигенов вируса Эпштейна-Барр в эндотелиальных клетках и клеточных элементах микроглии.** Выраженное текущее воспаление, которое изменяет просвет сосудов, а следовательно и кровоснабжение мозга



А — редукция микроциркуляторного русла
 Б — десквамация части эндотелиальных клеток сосудов интратекального микроциркуляторного русла
 В — набухание сохранных эндотелиальных клеток



Экспрессия антигенов вируса Эпштейна-Барр в эндотелиальных клетках (зеленое окрашивание)

* материалы д.м.н. В.Е. Карева

Клиническое наблюдение. Девочка М., 15 лет

Т.О.

Учитывая данные анамнеза: подострое развитие заболевания, данные МРТ, проводимых в динамике (наличие множественных патологических очагов в обеих гемисферах, различных сроков возникновения и активности, данных иммунологических исследований (наличие олигоклональных АТ, высокого интратекального синтеза ИГ), результатов биопсии, следует, что в данном случае имеет место **трансформация** заболевания, дебютировавшее с синдрома **ОДЭМ в РС**. Данные прижизненной биопсии головного мозга подтверждают факт выраженных патологических изменений микроциркуляторного русла головного мозга при детском РС, наиболее вероятно обусловленного хронической персистенцией герпесвирусов (ВЭБ) в эндотелии сосудов

Радиологически изолированный синдром (РИС) у детей

Критерии включения

1. МРТ выполнено по причине состояния отличающегося от подозрения на демиелинизирующее заболевание
2. Выявленные изменения в белом веществе головного/ спинного мозга должны отвечать следующим требованиям:
 - а. Очаги овоидной формы, хорошо очерченные, гомогенные
 - б. T2-гиперинтенсивные очаги размером ≥ 3 мм и отвечающие критериям диссеминации в пространстве согласно критериям McDonald 2010 (≥ 1 T2-гиперинтенсивных очага не менее, чем в 2 из следующих отделов ЦНС: юстакортикально, перивентрикулярное белое вещество, инфратенториально, спинной мозг)
 - в. Не соответствует сосудистым изменениям
3. Изменения на МРТ не объясняют каких-либо жалоб/клинической картины у пациента

Критерий исключения

1. В анамнезе, до проведения МР-исследования, ремиттирующая очаговая неврологическая симптоматика, которая могла бы соответствовать клинической атаке при рассеянном склерозе
2. Изменения на МРТ лучше объясняются наличием другого заболевания

Радиологически изолированный синдром (РИС) у детей

Нет очаговой неврологической симптоматики на данный момент и в анамнезе

МРТ головного и/или спинного мозга выполнена из-за других различных причин (например травма, головные боли и т.д.)

Очаговые изменения в ЦНС, характерные для демиелинизирующего процесса (как правило, единичные очаги демиелинизации овоидной формы без критерия диссеминации во времени)

В среднем у 42% детей в течение последующих 5 лет наблюдения возникала очаговая неврологическая симптоматика, характерная для воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС

Риск развития клинического обострения был выше у пациентов с поражением спинного мозга на МРТ при первом исследовании и выявлении положительных олигоклональных полос в спинномозговой жидкости

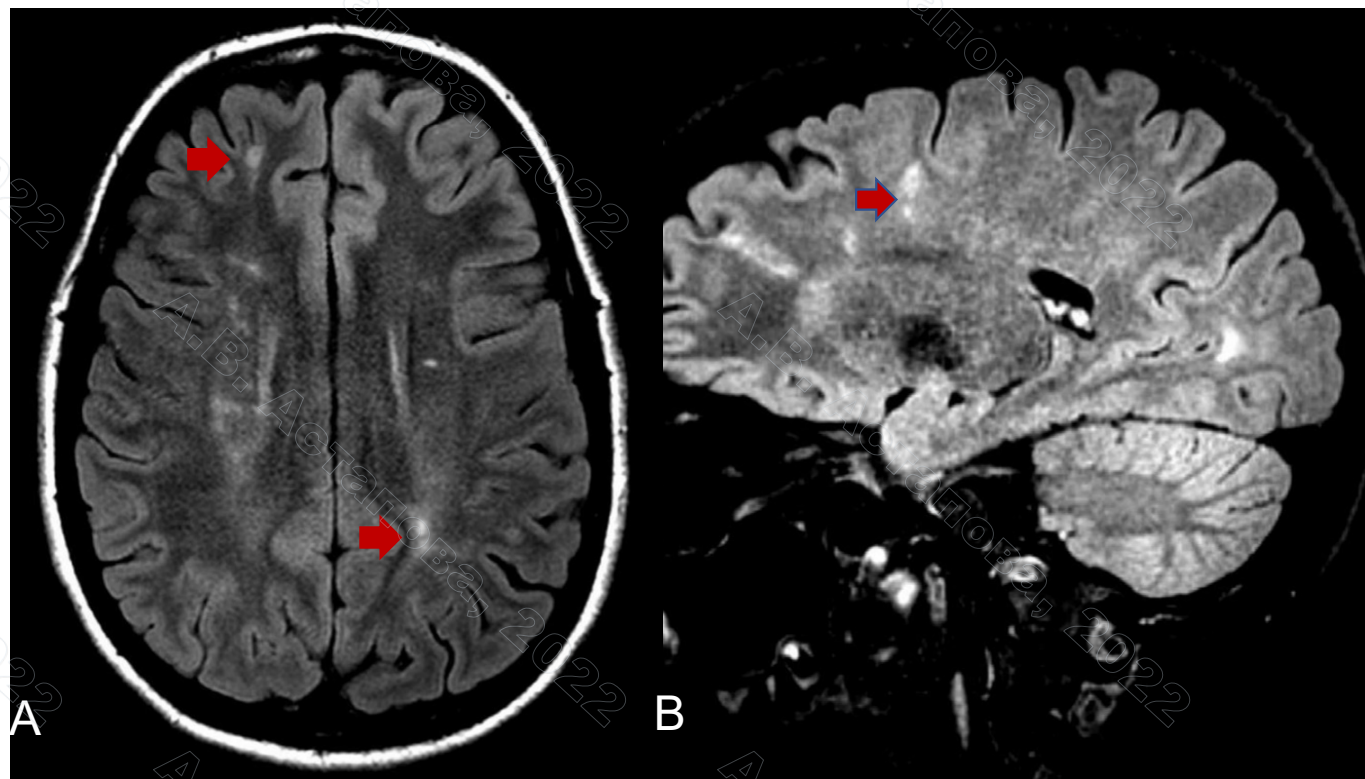
РИС у детей. Что делать?

- **Анамнез** (перинатальный анамнез)
- **Осмотр невролога, педиатра, офтальмолога, эндокринолога**
- **MPT головного и спинного мозга с контрастным усилением** (изменения не должны соответствовать критериям DIT), МР-ангиография
- **Лабораторная диагностика:**
 - Исследование СМЖ (цитоз, белок)
 - Олигоклональные полосы в крови и СМЖ
- **Дополнительно:** Исследование крови и СМЖ на инфекционные агенты (Герпесвирусы, Энтеровирусы, Респираторные вирусы, ИКБ, ВКЭ)
- **Исключение других заболеваний:** ВИЧ, сифилис, Витамин (D, B12, E), Паранеопластическая панель, Антифосфолипидный синдром, СКВ и т.д.
- **Нейрофизиологическое обследование:** зрительные и когнитивные вызванные потенциалы
- **Лечение:** рутинное лечение РИС ПИТРС у детей без клинической симптоматики нецелесообразно из-за риска развития побочных эффектов от терапии и затрат на длительно применение ПИТРС.
- **Тактика:** наблюдение невролога, педиатра. Проведение МРТ в динамике через 6-12 месяцев

РИС у детей. Клинический пример

- Девушка 17 лет.
- Ранний анамнез не отягощен.
- Эпизодов очаговой неврологической симптоматики в анамнезе не было.
- МРТ выполнено родителями самостоятельно в связи с жалобами ребенка на повышенную утомляемость и головные боли в во время сдачи экзаменов
- Проведено обследование:

МРТ спинного мозга, МР-ангиография — без патологии. МРТ головного мозга с контрастным усилением — выявленные очаги контраст не накапливают. Выявлен 1 тип синтеза олигоклонального IgG в ликворе и сыворотке крови. Исключены другие альтернативные диагнозы. Консультация и дообследование: офтальмолог, эндокринолог, ревматолог, гинеколог — патологии не выявлено.



МРТ головного мозга (FLAIR, (A) аксиально и (B) сагиттально) — выявлено более 3 очагов гиперинтенсивных, размером более 3 мм, четко очерченных, гомогенных, овоидной формы, расположенных юстакортикально и перивентрикулярно

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) или болезнь Девика у детей

Хроническое рецидивирующее аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, поражающее ЦНС и, в частности, зрительные нервы и спинной мозг

В 2004 году было открыто высокоспецифичное аутоиммунное антитело против аквапорина-4 (AQP4-IgG). Аквапорин-4 является белком, участвующим в образовании ГЭБ, локализуется на отростках астроцитов, а также на участках сосудов, не покрытых астроцитарными ножками

ЗСОНМ могут быть, как AQP4-IgG позитивными (около 70% случаев), так и AQP4-IgG негативными (около 30%)

На детский возраст приходится от 3% до 5% всех случаев ЗСОНМ

Оперативное проведение дифференциальной диагностики и постановка диагноза ЗСОНМ чрезвычайно важны, так как тактика терапии отличается от тактики лечения РС, а повторные обострения болезни Девика могут быть крайне тяжелыми с плохим прогнозом восстановления и быстрой инвалидизацией пациента

Клинические проявления ЗСОНМ у детей

Наиболее часто встречаются:

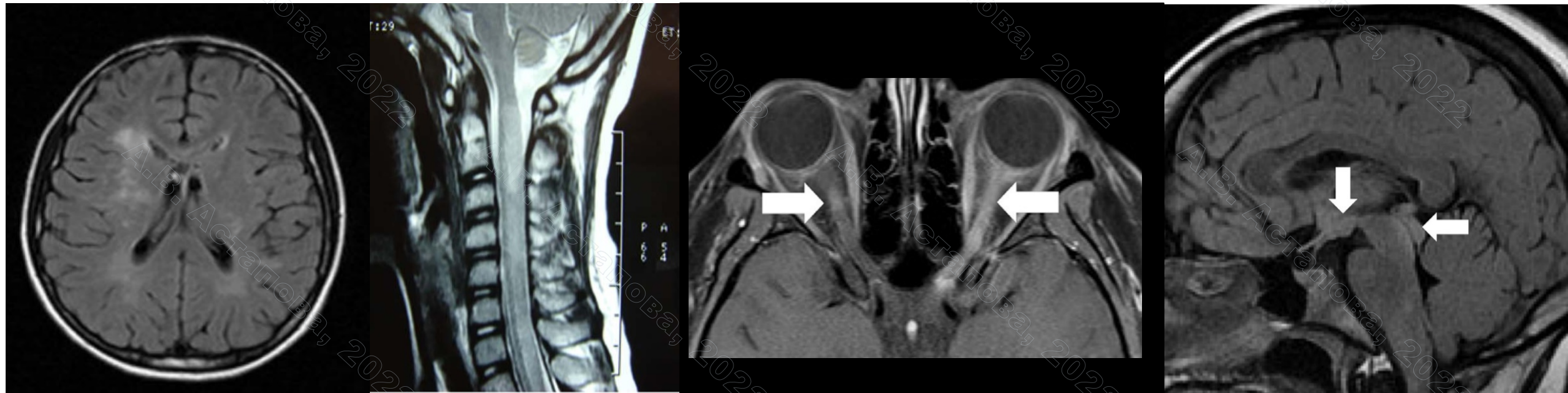
- односторонний или двусторонний ретробульбарный неврит
- продольно распространенный поперечный миелит (более 3 сегментов спинного мозга)
- реже могут встречаться мультифокальные проявления с явлениями энцефалопатии, которые можно перепутать с ОДЭМ

Поражение головного мозга у детей с ЗСОНМ, положительными на AQP4-IgG, выявляется в 30% случаев. Как правило, очаги более 2 см в диаметре и обычно расположены рядом с третьим и четвертым желудочками, в том числе в промежуточном мозге, гипоталамусе и area postrema

Поражение зрительных нервов чаще двустороннее, очаги протяженные и затрагивают задние сегменты зрительных нервов и хиазму, на МРТ спинного мозга также выявляются обширные очаги протяженностью более трех сегментов с МР-картиной выраженного отека вещества спинного мозга

Характеристика МРТ-критериев при ЗСОНМ в зависимости от клинического синдрома

Синдром	Особенности МРТ
Ретробульбарный неврит	МРТ головного мозга соответствует норме или обнаруживаются мелкие неспецифические очаги МРТ зрительных нервов выявляет очаги в Т2-ВИ или Т1-ВИ с контрастированием, вовлекающие более ½ длины нерва или область хиазмы
Миелит	МРТ спинного мозга выявляет интрамедуллярный очаг протяженностью 3 и более сегментов или локальная атрофия у пациентов, имеющих в анамнезе острый миелит.
Синдром area postrema	МРТ характеризуется очагами в дорсальных отделах продолговатого мозга, в области area postrema
Стволовой синдром	МРТ головного мозга с очагами в стволе, в периэпендимальной области



Диагностические критерии ЗСОНМ

Диагностические критерии ЗСОНМ с AQP4-IgG

1. Как минимум, 1 основная клиническая характеристика
2. Положительный тест на AQP4-IgG с использованием наилучшего доступного метода обнаружения (настоятельно рекомендуется клеточный анализ)
3. Исключение альтернативных диагнозов

Диагностические критерии ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ с неизвестным статусом AQP4-IgG

1. Как минимум, 2 основные клинические характеристики, возникающие в результате одного или нескольких клинических эпизодов и отвечающие всем следующим требованиям:
 - а. По крайней мере 1 основной клинический признак должен быть невритом зрительного нерва, острым продольно распространенным миелитом (более 3 сегментов спинного мозга) или синдромом area postrema
 - б. Диссеминация в пространстве (2 или более различных основных клинических характеристик)
 - в. Выполнение дополнительных требований МРТ, если применимо
2. Отрицательные тесты на AQP4-IgG с использованием наилучшего доступного метода обнаружения или тесты недоступны
3. Исключение альтернативных диагнозов

Основные клинические характеристики ЗСОНМ

- Неврит зрительного нерва
- Острый миелит
- Синдром Area postrema: эпизод необъяснимой икоты или тошноты и рвоты
- Синдром острой дисфункции ствола мозга
- Симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный синдром с типичными для ЗСОНМ диэнцефальным поражением на МРТ
- Симптоматический церебральный синдром с типичными для ЗСОНМ поражениям головного мозга (головная боль, тошнота, рвота, застойные диски зрительных нервов, судорожная готовность)

Дополнительные требования к МРТ для ЗСОНМ

без AQP4-IgG и ЗСОНМ с неизвестным статусом AQP4-IgG

- Острый неврит зрительного нерва: требуется МРТ головного мозга, показывающая (а) нормальные результаты или только неспецифические поражения белого вещества, ИЛИ (б) МРТ зрительного нерва с T2-гиперинтенсивным поражением или T1-ВИ с контрастным усилением — поражением зрительного нерва, простирающимся на 0,1/2 длины или вовлекающим перекрест зрительных нервов
- Острый миелит: требуется ассоциированное интрамедуллярное МРТ-поражение, простирающееся более чем на 3 смежных сегмента ИЛИ >3 смежных сегментов фокальной атрофии спинного мозга у пациента с клиникой миелита в анамнезе
- Синдром area postrema: требует связанных поражений дорсального продолговатого мозга/area postrema
- Синдром острой дисфункции ствола мозга: требует сопутствующих периэпендимальных поражений ствола мозга

Лабораторная диагностика ЗСОНМ у детей

- Исследование СМЖ (цитоз, белок)
- Олигоклональные полосы в крови и СМЖ
- Аутоантитела: MOG-ab, Aquaporin-4 (Анти-AQP4 IgG)
- Основной белок миелина
- Исследование крови и СМЖ на инфекционные агенты (герпесвирусы, энтеровирусы, респираторные вирусы, ИКБ, ВКЭ) методами ИФА, ПЦР
- Интратекальный синтез IgG (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, VZV, боррелии, ВКЭ, корь, токсоплазма, краснуха)
- АНФ, АНЦА, антитела к дсДНК IgG, скрининг системы комплемента (СН-50, С3, С4)

Дополнительно

- ВИЧ, сифилис
- Гормоны щитовидной железы
- Витамины D, B12, E
- Паранеопластическая панель (Anti-Ri (ANNA-2) antibody, CRMP-5-IgG antibody, Anti-amphiphysin IgG antibody, Anti-GAD65 antibody, NMDAR antibody)
- Антифосфолипидный синдром
- Определение антител к поверхностным антигенам нейронов (рецепторы LGI-1, CASPAR2, AMPAR, GABAR, NMDA)
- MRZ-реакция при рассеянном склерозе
- Генотипирование HLADRB1 при ревматической патологии

Лечение обострений ЗСОНМ

Лечить как можно скорее после первых проявлений, даже при легких нарушениях. Даже легкое обострение может привести к тяжелым неврологическим нарушениям (слепоте, полной параплегии или даже квадриплегии с дыхательной недостаточностью, когда миелит распространяется на area postrema и затрагивает дыхательный центр)

В качестве терапии первой линии рекомендуется внутривенное введение высоких доз **метилпреднизолона** (от 30 мг/кг/день в течение 5 дней до максимальной дозы 1000 мг в день)

Если значительное улучшение не наступает к 5-му дню, следует рассмотреть **плазмаферез** (5 обменов в течение 5-10 дней)

Если плазмаферез недоступен, рекомендуется **внутривенный иммуноглобулин** (общая доза 2 г/кг)

Некоторые специалисты предпочитают **продолжить курс преднизолона per os**, медленно снижая дозу в течение 2–6 месяцев. Другие авторы предлагают продолжать более длительную поддерживающую терапию кортикостероидами в качестве стратегии предотвращения приступов

Лечение ЗСОНМ. Профилактика рецидивов

Терапия первой линии

Азатиоприн

Ингибитор синтеза пуринов, ингибирует пролиферацию клеток, особенно Т- и В-клеток с ингибированием синтеза ДНК. Его использование в большой группе педиатрических пациентов с ЗСОНМ продемонстрировало его влияние на снижение частоты приступов. Рекомендуемая доза 2–3 мг/кг, действие начинается только через 6 месяцев. В течение этих 6 месяцев, особенно если сопутствующая терапия кортикостероидами продолжается в дозе преднизолона ниже 20 мг/сут, у пациентов может возникнуть новый рецидив. Частыми нежелательными явлениями являются лихорадка, недомогание, тромбоцитопения, гепатотоксичность, лейкопения, инфекции и миалгия

Микофенолата мофетил

Ингибирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и выработку антител В-лимфоцитами путем ингибирования инозинмонофосфатдегидрогеназы, которая играет ключевую роль в синтезе гуанозинового нуклеотида. На практике назначение 2–3 г/день в несколько приемов, начинает действовать через 6 месяцев. Следует рассмотреть вопрос о продолжении приема умеренных доз кортикостероидов в течение этих 6 месяцев. Терапевтическое действие начинается, когда абсолютное количество лимфоцитов снижается ниже 1500/мкл. Микофенолата мофетил в серии случаев НМО у детей показал благоприятные клинические результаты. Частыми побочными эффектами являются запор, лейкопения, головная боль, выпадение волос, тревога, диарея и кровоподтеки

Ритуксимаб

Маb против CD20. Рекомендуемая доза 375 мг/м² каждые 4 недели, но наиболее часто применяемая схема составляет 1 г внутривенно с интервалом в 2 недели, а затем повторяется каждые 6 месяцев. Индивидуальный альтернативный режим включает 1 г внутривенно, ежемесячный мониторинг лимфоцитов CD19. Начало терапевтического действия ритуксимаба может быть отложено на 1 месяц, есть высокий риск рецидива. Одновременное назначение кортикостероидов по крайней мере через 2 недели после инфузии ритуксимаба может снизить этот риск. Инфузионные реакции проявляются сыпью, гриппоподобным синдромом, головной болью, тошнотой и утомляемостью, особенно при первой инфузии. В таком случае рекомендуется предварительное введение ацетаминофена (10–15 мг/кг перорально), дифенгидрамина (0,5 мг/кг перорально) и метилпреднизолона 125 мг внутривенно за 30 минут до инфузии. Наиболее частым побочным эффектом, не связанным с инфузией, является инфекция, особенно в верхних дыхательных путях

Лечение ЗСОНМ. Профилактика рецидивов

Терапия второй линии

Метотрексат	Ингибитор дигидрофолатредуктазы и ингибирование синтеза пуринов использовались только у одного ребенка в серии случаев ЗСОНМ у взрослых, сообщалось о 36-месячной ремиссии в качестве монотерапии. Гепатотоксичность является серьезной проблемой безопасности при лечении метотрексатом, особенно у пациентов с избыточной массой тела. Метотрексата следует избегать при хроническом вирусном гепатите и нарушении активности печеночных трансаминаз
Митоксантрон	Ингибитор топоизомеразы II, вызывающий интеркаляцию ДНК, обычно используется при остром миелоидном лейкозе. Острый лейкоз и кардиомиопатия являются основными рисками использования митоксантрона, что ограничивает его использование только в рефрактерных случаях. Единственный опыт применения митоксантрона у детей с ЗСОНМ связан с одним рефрактерным пациентом
Циклофосфамид	Циклофосфамид обычно используется в качестве индукционной терапии и вводится внутривенно в дозе 1000 мг/м ² ежемесячно в течение 6 месяцев

Отмена терапии ЗСОНМ с положительным AQP4-IgG — рекомендовано продолжать профилактическую терапию рецидивов даже несмотря на длительную клиническую ремиссию, поскольку рецидивы ЗСОНМ непредсказуемы и потенциально опасны для жизни

Клинический пример.

Девочка В., 17 лет, с АОР4-ЗСОНМ (1)

1-7 сутки — синдром area postrema — тошнота, неукротимая рвота, без общеинфекционного синдрома — госпитализирована в ДИБ по м/ж. ДЗ: о. гастроэнтерит

8-16 сутки — находилась дома, сохранялись тошнота, рвота 1-2 раза в сутки

16 сутки — выполнена МРТ только головного мозга без к/у по м/ж — гиперинтенсивный очаг перивентрикулярно в области передних отделов III желудочка головного мозга

Осмотрена неврологом по м/ж — назначены витамины группы В, более никакого обследования не проводилось.

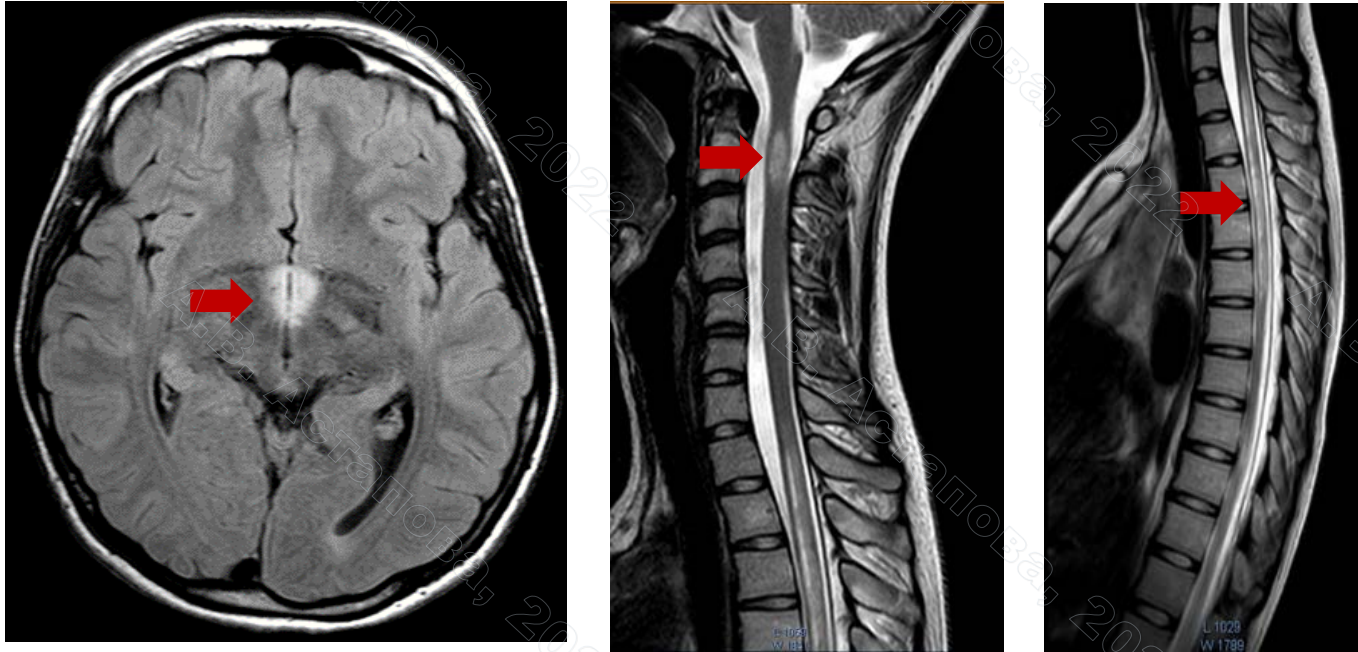
38 сутки — в течение суток прогрессирующее нарушение походки

39 сутки — госпитализирована в ДНКЦИБ с ДЗ: Полинейропатия?

В неврологическом статусе: нижняя параплегия, нарушение функции тазовых органов по типу задержки

Клинический пример.

Девочка В., 17 лет, с АQP4-ЗСОНМ (2)



МРТ головного и спинного мозга — на T2-FLAIR гиперинтенсивный очаг перивентрикулярно в области передних отделов III желудочка головного мозга. Спинной мозг — очаг овоидной формы в шейном отделе спинного мозга. МР-картина продольно распространённого поперечного миелита на уровне Th1-Th6.

Дообследована — КАК, СРБ — показатели в пределах нормы. ЛП — нормоцитоз, белок 0.34 г/л. Обследование на герпесвирусы, энтеровирус, клещевые инфекции — отрицательно.

Кровь на АТ к аквапорину-4 (АQP4) — положительно

Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (MOG)-IgG-ассоциированные заболевания (MOGAD)

Не является единой нозологической формой, а лишь объединяет гетерогенную группу воспалительных демиелинизирующих неврологических синдромов с наличием общего серологического биомаркера, роль которого в патогенезе еще предстоит уточнить.

Согласно международным рекомендациям, **для выявления MOG-IgG в сыворотке крови следует использовать методики непрямой иммунофлюоресценции или цитофлуориметрии, базирующиеся на культуре клеток**, с использованием в качестве антигена полноразмерного человеческого миелинолигодендроцитарного гликопротеина с нативной конформацией, однако, данные методики в настоящее время имеют крайне ограниченную доступность в повседневной практике.

Определение наличия MOG-IgG-ассоциированного заболевания основывается на совокупности оценки клинических, нейровизуализационных и серологических данных при исключении альтернативных диагнозов.

До 20% здоровых лиц могут быть серопозитивными на MOG-IgG

Основные клинические и параклинические особенности заболевания, связанного с антителами к MOG

	Неврит зрительного нерва	Поперечный миелит	Острый диссеминированный энцефаломиелит
Клинические особенности	<ul style="list-style-type: none">• До 80% больных либо в начале, либо во время течения болезни• Одновременное двустороннее поражение до 40%• Отек диска зрительного нерва (папиллит)• Возможно перипапиллярное кровоизлияние• Более чувствителен к стероидам, чем при AQP4-ЗСОНМ и РС	<ul style="list-style-type: none">• Вовлечение спинного мозга в 30% эпизодов в начале и до 50% в течение болезни• Двигательные нарушения похожи на AQP4-ЗСОНМ• Часто нарушение функции тазовых органов• Более чувствителен к стероидам, чем AQP4-ЗСОНМ, и РС	<ul style="list-style-type: none">• Наиболее часто у детей (<18 лет)• Только примерно в 5% у взрослых• Судорожный синдром в начале наблюдаются у 40% детей с ОДЭМ• ОДЭМ с антителами к MOG, имеет высокий риск рецидива и формирования симптоматической эпилепсии

Основные клинические и параклинические особенности заболевания, связанного с антителами к MOG: МРТ

Неврит зрительного нерва	Поперечный миелит	Острый диссеминированный энцефаломиелит
<ul style="list-style-type: none">• Обширное поражение зрительного нерва или хиазмы, более очевидное на МРТ орбиты• Преобладает в передних отделах нерва, но может распространяться и на перекрест зрительных нервов• Периневральное накопление контраста• Перипапиллярное истончение слоя нервных волокон сетчатки часто на ОКТ, но клинкорентгенологический парадокс (несмотря на выраженную атрофию слоя нервных волокон сетчатки, острота зрения сохраняется)• Истончение слоя нервных волокон сетчатки, связанное с приступом, с преобладанием височной области• Микрокистозное пятно в 24%	<ul style="list-style-type: none">• Первоначально описывался как продольно-распространенный поперечный миелит, но «короткий» миелит встречается до 40%• Поражение мозгового конуса (чаще, чем при РС и ЗСОНМ)• Очаги ограничены серым веществом и нервными корешками• Менее частое накопление контраста, чем при AQP4- ЗСОНМ и РС• У 10% пациентов изменений на исходной МРТ нет• Частое полное разрешение при последующем сканировании	<ul style="list-style-type: none">• Большие, диффузные и плохо отграниченные асимметричные двусторонние поражения• Поражение глубокого серого вещества, чаще всего — таламус• Очаги могут сильно распространяться• Вовлекаются мозолистое тело, ствол мозга и мозжечок• Часто связано с поражением спинного мозга• Частое полное разрешение при последующем сканировании

МРТ-особенности заболевания, связанного с антителами к MOG

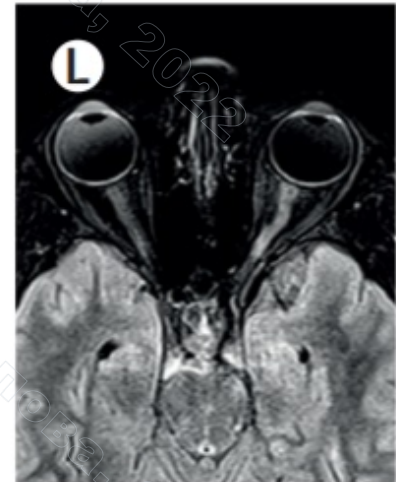
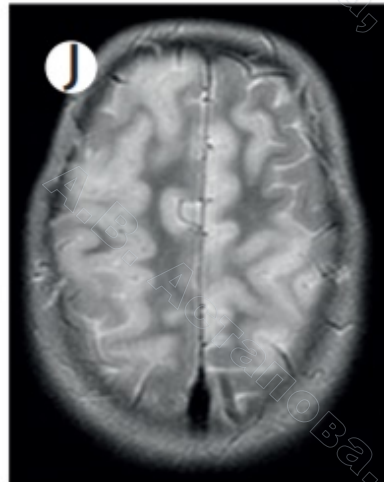
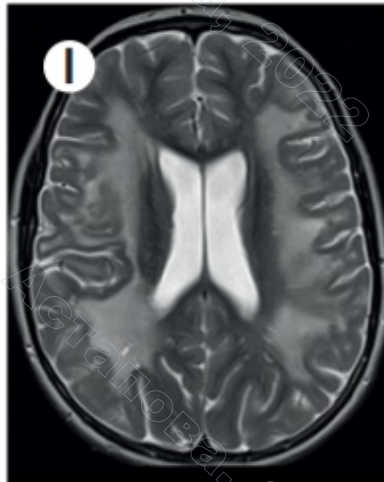
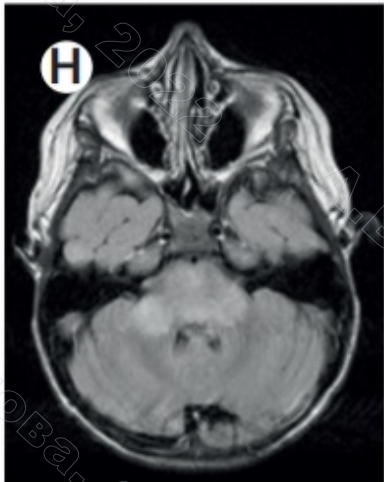
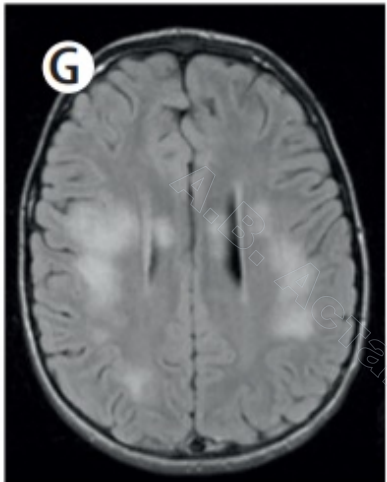
G, H — крупные, плохо очерченные очаги в супратенториальном и инфратенториальном белом веществе с двусторонним поражением средних ножек мозжечка

I — сливающиеся поражения белого вещества по типу лейкодистрофии

J — двусторонние гиперинтенсивные очаги в сером веществе ГМ на T2-ВИ

K — очаги в спинном мозге с выраженным поражением серого вещества (высококчувствительный признак)

L — продольное поражение левого зрительного нерва



Основные клинические и параклинические особенности заболевания, связанного с антителами к MOG

	Неврит зрительного нерва	Поперечный миелит	Острый диссеминированный энцефаломиелит
ЦСЖ	<ul style="list-style-type: none">• Редко олигоклональные полосы (<10%)• Часто наличие умеренного лимфоцитарного плеоцитоза	<ul style="list-style-type: none">• Редко олигоклональные полосы (<10%)• Часто наличие умеренного лимфоцитарного плеоцитоза	<ul style="list-style-type: none">• Редко олигоклональные полосы (<10%)• Часто наличие умеренного лимфоцитарного плеоцитоза

Основные клинические и параклинические особенности заболевания, связанного с антителами к MOG

	Неврит зрительного нерва	Поперечный миелит	Острый диссеминированный энцефаломиелит
Риск рецидива и исход	<ul style="list-style-type: none">• Пациенты в возрасте до 45 лет имеют более высокий риск рецидива• Стойкое нарушение зрения (острота зрения <20/100) редко в 2 года• Обратимая зрительная дисфункция в 75% при первом эпизоде• Прогрессирующее истончение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки может наблюдаться при отсутствии новых клинических приступов	<ul style="list-style-type: none">• Полное выздоровление от начала приступа у 60% молодых пациентов (<18 лет)• Около 20% пациентов имели постоянный двигательный дефицит через 2 года (EDSS >3)• При наличии двигательного дефицита по EDSS 3 балла во время обострения — дефицит сохранялся у 68% пациентов, а при EDSS во время обострения до 6 баллов — двигательный дефицит сохранялся уже у 87% пациентов• Часто сохранение нарушений функции тазовых органов даже при хорошем двигательном восстановлении	<ul style="list-style-type: none">• До 50% детей (младше 18 лет) имеют рецидив ОДЭМ• При рецидиве может быть многоочаговый ОДЭМ или ОДЭМ с невритом зрительного нерва• У небольшой части детей (младше 18 лет) будет один рецидив в течение 3 месяцев• У 50% могут возникать после ОДЭМ поведенческие и когнитивные нарушения• До 10% (преимущественно у очень маленьких детей [младше 7 лет]) может развиваться фенотип, подобный лейкодистрофии, с большими сливными очагами с высокой контрастностью и значительной атрофией головного мозга с течением времени

В международных рекомендациях 2018 г. сформулированы критерии диагностики для нозологической группы, обозначенной как MOG-энцефаломиелит

1. ОДЭМ, неврит зрительного нерва (монофазный или рецидивирующий), поперечный миелит (продольно распространенный или продольно ограниченный), церебральный или стволовой синдром демиелинизирующего характера или сочетания вышеуказанных синдромов
2. МРТ-признаки или изменения зрительных вызванных потенциалов (у пациентов с изолированным невритом зрительного нерва), характерные для демиелинизирующего процесса в ЦНС
3. Выявление MOG-IgG при исследовании сыворотки крови методом, базирующимся на культуре клеток, с использованием в качестве антигена полноразмерного человеческого MOG
4. Исключение альтернативных заболеваний, даже при наличии MOG-IgG в сыворотке крови

Лечение обострений MOG-IgG-ассоциированного заболевания у детей

Метилпреднизолон в дозе до 30 мг/кг, но не более 1000 мг/сут в течение 3-5 дней.

Экстракорпоральные методы (плазмаферез, каскадная плазмафильтрация)

Внутривенные иммуноглобулины (курсовая доза 2 г/кг за 3-5 дней)

Во всех сомнительных случаях до получения результатов окончательного этиологического обследования назначаются противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир и т.д.) и при наличии показаний антибактериальные препараты (цефтриаксон, цефотаксим, азитромицин, доксициклин и т.д.)

Нейрометаболическая, ноотропная терапия, нейровитамины

Витамин D от 600 до 4000 МЕ в сутки (минимальная концентрация в сыворотке 25(OH)D 50 нмоль/л)

Реабилитация (ФТО, механотерапия, ЛФК и т.д.)

Психотерапия

Профилактика обострений MOG-IgG-ассоциированного заболевания у детей

Поскольку около 70% педиатрических пациентов с MOGAD будут иметь монофазный исход, решение о начале хронической иммуносупрессии у педиатрических пациентов является более спорным, чем у взрослых

После терапии обострения в некоторых исследованиях рекомендована тактика, как и у взрослых пациентов — **длительное применение кортикостероидов 1 мг/кг в день** в течение 3 месяцев с последующим постепенным снижением дозы в течение следующих 3 месяцев

В части публикаций считают, что курс стероидов должен быть менее 4 недель, чтобы избежать побочных эффектов, и предлагается использовать **внутривенные иммуноглобулины** в течение 3-6 мес.

Ряд авторов считает, что иммуносупрессивную терапию следует начинать только после рецидива заболевания

На данный момент у детей принята следующая стратегия лечения: ежемесячное введение внутривенных иммуноглобулинов (индукционный курс 2 г/кг с последующим ежемесячным введением в дозе 1 г/кг), **введение ритуксимаба** каждые 6 месяцев (750 мг/м² на инфузию, при этом проводят две инфузии с интервалом в 2 недели) или ежедневный прием азатиоприна или микофенолата мофетил

На решение о непрерывной иммунотерапии для предотвращения рецидива обычно влияют несколько факторов: ответ на лечение первоначального приступа; тяжесть первоначального приступа; риск кратковременной нетрудоспособности (связанный с первым эпизодом или накоплением эпизодов); риск краткосрочной и долгосрочной иммуносупрессии; и возраст

Дифференциальная диагностика воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей

Анамнез
Время возникновения



Неврологический
осмотр



Нейрофункциональное
обследование



ЭНМГ, ТНМС

Нейровизуализация



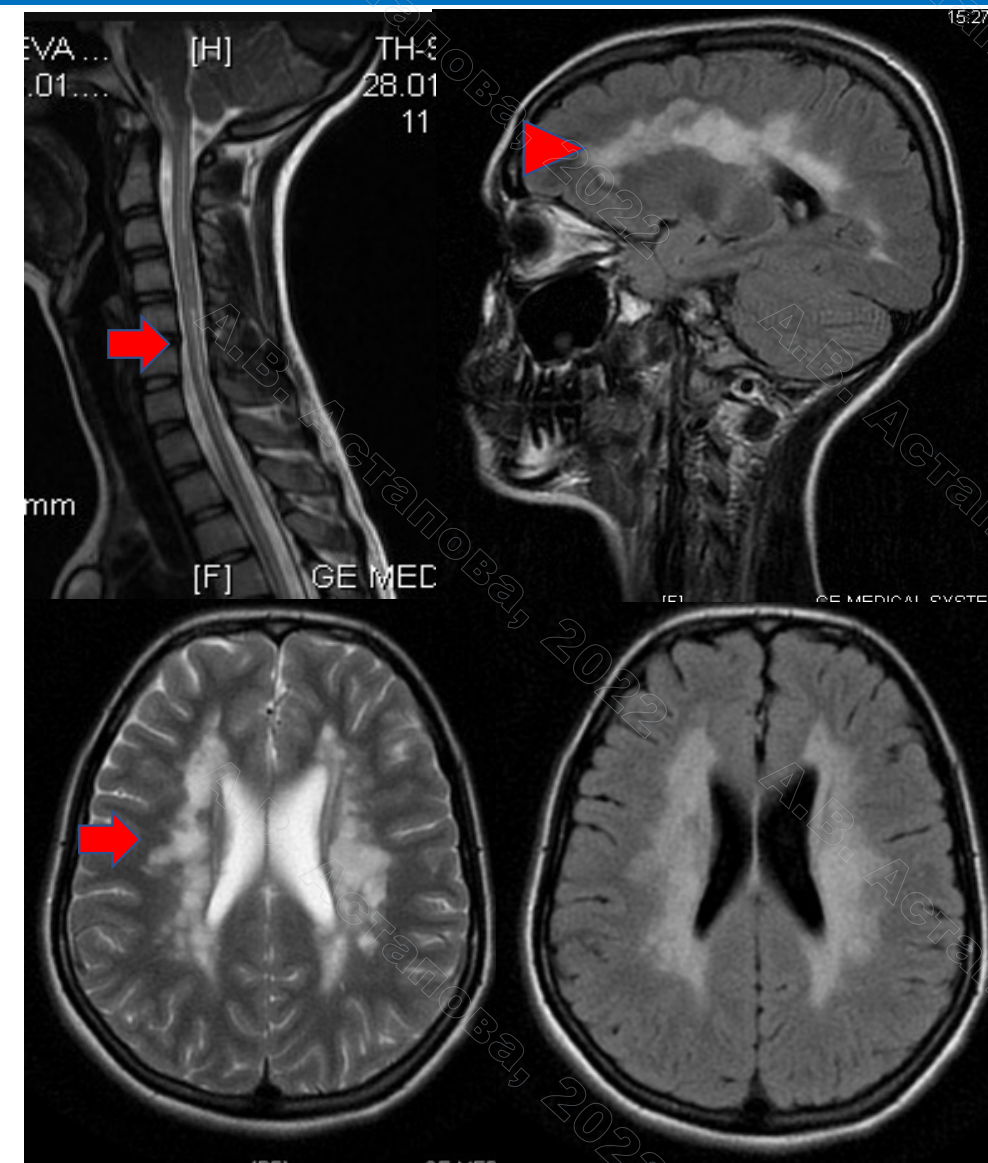
КТ, МРТ, ПЭТ

Лабораторная
диагностика



ТЕРАПИЯ
ТАКТИКА ДАЛЬНЕЙШЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

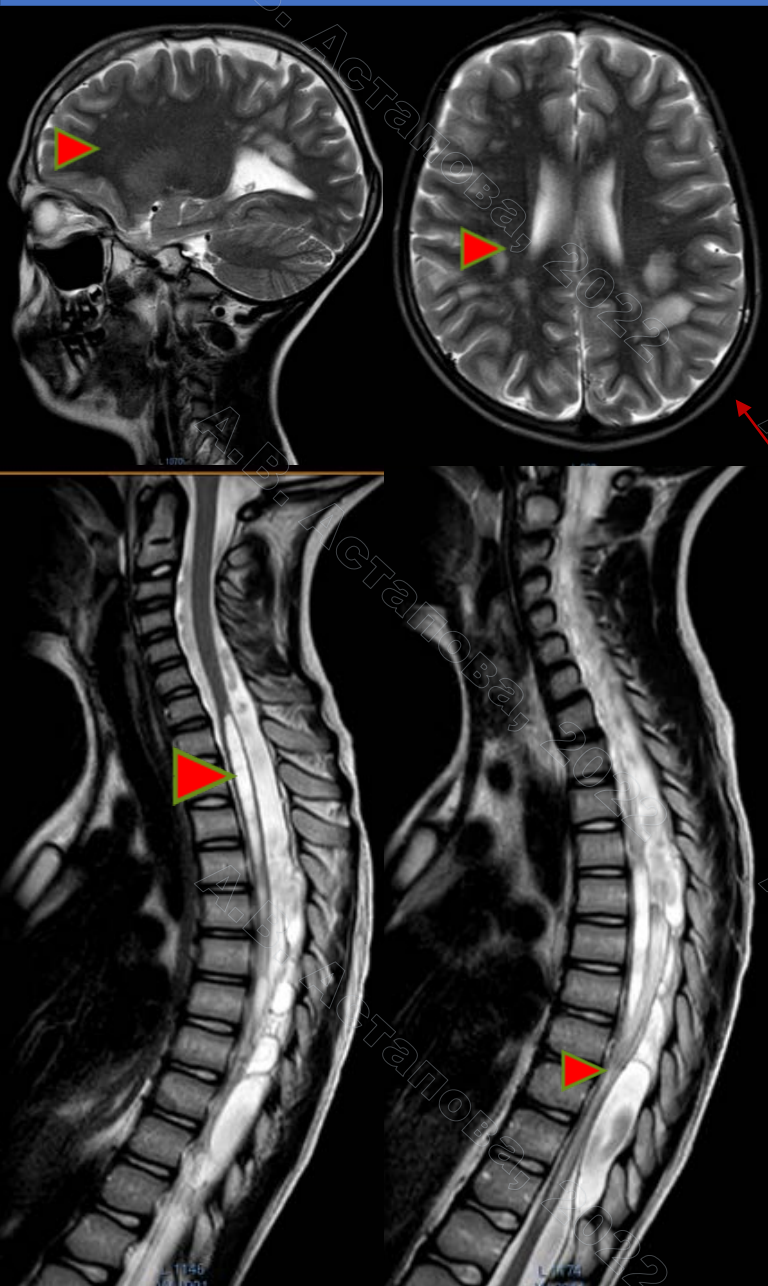
Клинический пример: девочка Л., 16 лет



- Диагноз при поступлении — ОДЭМ, РС?
- Подострое полифокальное начало (атаксия, нижний парапарез) — постепенное нарастание неврологической симптоматики с 14 лет.
- Наблюдалась неврологом по месту жительства с диагнозом ВСД
- В 15 лет стала быстро уставать при ходьбе, усилилась атаксия.
- Выполнена МРТ — установлен диагноз ОДЭМ, получала пульс-гормональную, антибактериальную, противовирусную терапию, ВВИГ
- На фоне терапии кратковременное улучшение, далее вновь отрицательная динамика
- Выставлен диагноз ОДЭМ
- Направлена в ДНКЦИБ для уточнения ДЗ и подбора терапии

DARS-ассоциированная лейкоэнцефалопатия

Клинический пример: мальчик М., 12 лет

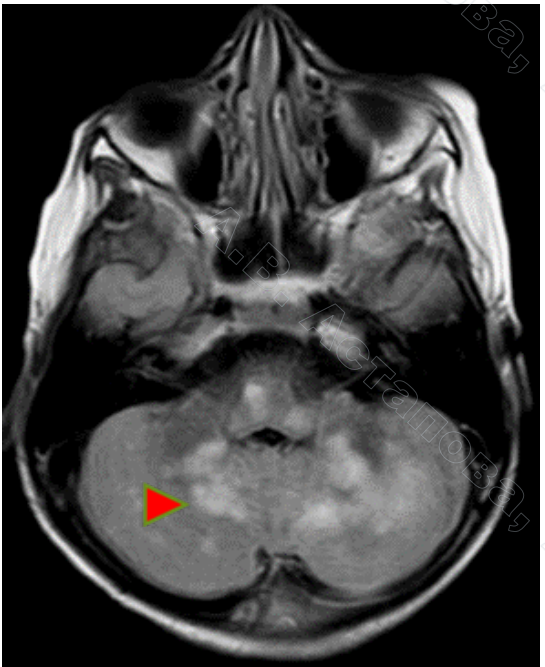
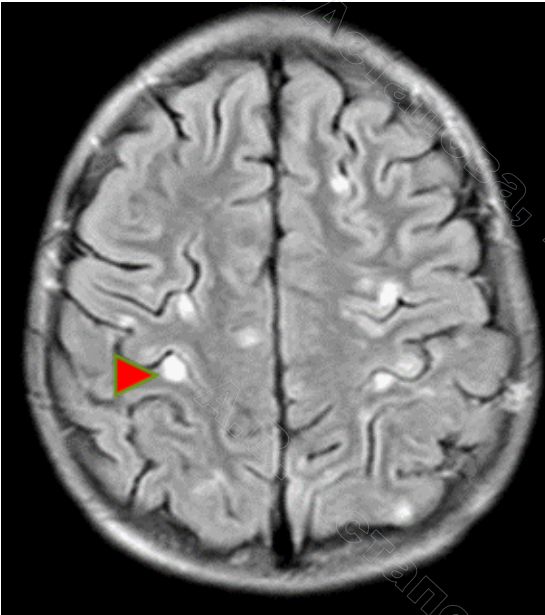


- Диагноз при поступлении в ДНКЦИБ — острый диссеминированный энцефалит, дебют РС?
- До 3 лет на учете у невролога с дз: ЗПМР
- Учится в СОШ на «отлично», занимается танцами, играет в шахматы
- Постепенное нарастание неврологической симптоматики в течение недели — нарастание атаксии
- По м/ж выполнена МРТ **ТОЛЬКО** головного мозга
- При поступлении в ДНКЦИБ — нижний спастический парез, нарушение поверхностной и глубокой чувствительности в нижних конечностях
- В ДНКЦИБ выполнена МРТ **спинного мозга** — МР-картина арахноидальных кист в заднем эпидуральном пространстве, приводящих к стенозированию просвета позвоночного канала на уровне Th9-Th10 позвонков, с признаками миелопатии на уровне Th8-Th11 позвонков и с формированием сирингомиелической кисты в просвете спинного мозга на уровне C7-Th7 позвонков
- Пациент переведен в нейрохирургический стационар

Диагноз: Органическое поражение ЦНС. Ишемическая энцефаломиелопатия. Арахноидальные кисты спинного мозга. Сирингомиелическая киста спинного мозга C7-Th7. Компрессия спинного мозга на уровне Th9-Th10.

Осложнение: Нижний спастический парез. Сенситивная атаксия.

Клинический пример: мальчик С., 10 лет

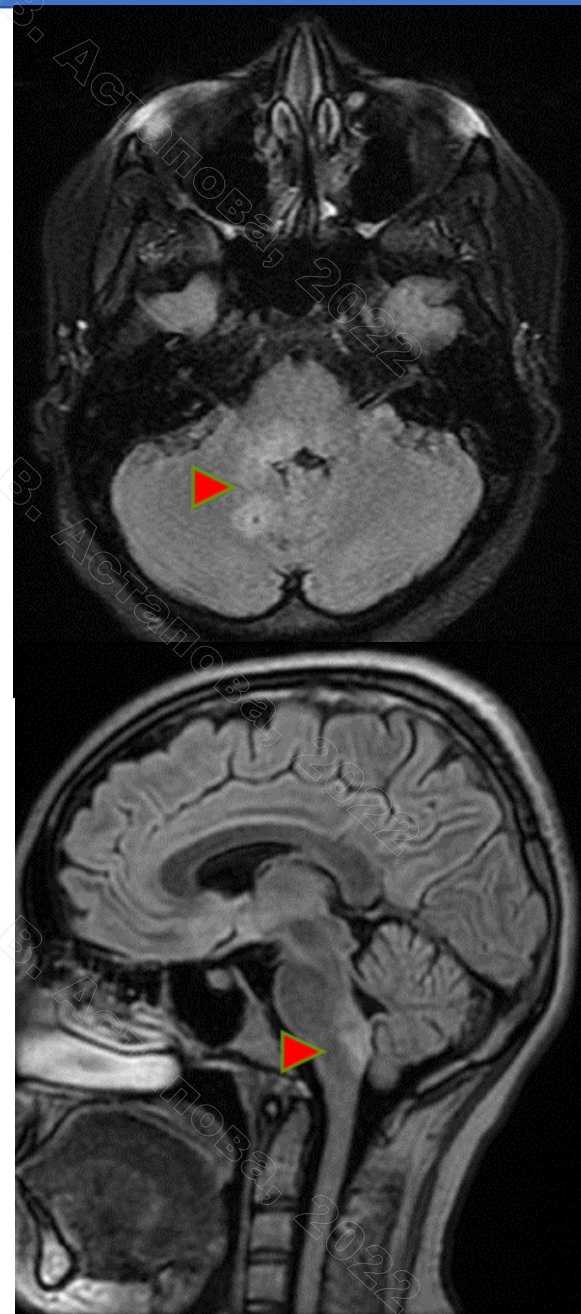


- С 7 лет — нарушение координации, растянutosть речи, эпизоды агрессии
- В 8 лет — сходящееся косоглазие OD. В 9 лет проведена оперативная коррекция сходящегося косоглазия OD
- В 9,5 лет — лихорадка до 38,0С, нарушение координации, вялый, сонливый, вновь сходящееся косоглазие OD
- МРТ ГМ — МР-картина многоочагового поражения головного и шейного отдела спинного мозга
- Выставлен диагноз по м/ж (гражданин иностранного государства) — рассеянный склероз, начата пульс-гормональная терапия, ВВИГ — на этом фоне положительная динамика.
- Через 1 месяц ухудшение состояния — общемозговая симптоматика, атаксия, асимметрия лица
- Родители самостоятельно без согласования прилетели в СПб, обратились в приемный покой ДНКЦИБ
- Состояние при поступлении крайне тяжелое — выявлена трехростковая цитопения (тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз), лихорадка, гипофибринемия (0,5 г/л), гипертриглицеридемия, спленомегалия, гиперферритинемия в 20 раз выше нормы
- Ребенок консультирован гематологом НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой
- Проведена пункция костного мозга, по результатам цитологического исследования выявлен гемофагоцитоз

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с поражением ЦНС

Клинический пример: девочка С., 15 лет

- Диагноз при поступлении в ДНКЦИБ — **острый диссеминированный энцефалит**
- Подострое начало, в течение нескольких месяцев –головокружение, периодически тошнота и рвота, симптоматика нарастала.
- **МРТ** — в правом полушарии и средней ножке мозга, стволе мозга — очаги **демиелинизации**, без активности.
- Проведена терапия: метилпреднизолон 10 мг/кг/сут, ноотропная терапия.
- На фоне терапии без динамики — головокружение тошнота, рвота на фоне головокружения, ребенок не может находиться в горизонтальном положении, спать может только на подушках под углом 45°
- Госпитализирована в ДНКЦИБ. МРТ минимальное увеличение размеров очагов. Данных за нейроинфекцию не получено. Антинейрональные антитела — отрицательно. Антитела к NMDA — отрицательно. Антитела к антигенам миелина — отрицательно. Антинейтрофильные антитела — отрицательно. Альфафетопротеин и хорионический гонадотропин — норма. Выявлен 1 тип синтеза олигоклонального IgG.
- **ПЭТ-КТ головного мозга с 11 С-метионином** — новообразование медиальных отделов правой гемисферы мозжечка с переходом на перивентрикулярный отдел правой средней ножки мозжечка и продолговатый мозг, с **умеренным метаболизмом аминокислот**.
- Неоднократно в течение 1 года консультирована неврологами и нейрохирургами СПб, Москвы, Израиля: Демиелинизирующее заболевание? Новообразование?
- Биопсия в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко — **медуллобластома классического типа WHO Grade IV правой нижней ножки мозжечка и продолговатого мозга**





**Научно-методический центр по Молекулярной медицине МЗ РФ
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова**

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

www.autoimmun.ru

Заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний
Лапин Сергей Владимирович, к.м.н.



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА"**

Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

WWW.NIID.RU

Отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы

Зам. директора по научной работе, проф., д.м.н. Скрипченко Наталья Викторовна

Детское нейрореабилитационное отделение

Зав. отделением к.м.н. Пульман Надежда Федоровна

Обследование, лечение и реабилитация детей в рамках ОМС из всех регионов РФ

- демиелинизирующие заболевания центральной и периферической НС
- нейроинфекции, последствия перенесенных нейроинфекций
- органическое поражение ЦНС, ДЦП, задержка развития и т.д.

Для уточнения возможности госпитализации отправить запрос — clinica_niidi@mail.ru



Благодарю за внимание!



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА"**

Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

WWW.NIIDI.RU