

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

НЕВМЕРЖИЦКАЯ
Кристина Сергеевна

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИСХОДА
ОСТРОГО ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ЭПИЗОДА
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Лариса Ивановна ВОЛКОВА

Екатеринбург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		4
Глава 1.	СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, ИХ ТЕЧЕНИИ И ИСХОДАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
	1.1 Классификация и диагностика демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей.....	11
	1.2 Клинические и диагностические особенности оптического неврита у детей	15
	1.3 Острый рассеянный энцефаломиелит у детей	23
	1.4 Поперечный миелит в детском возрасте	26
	1.5 Рассеянный склероз у детей.....	30
	1.6 Заболевания спектра нейрооптикомиелита в детском возрасте.....	33
Глава 2.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
	2.1 Общая характеристика групп исследования.....	38
	2.2 Методы исследования.....	41
Глава 3.	КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА ОСТРОГО ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ЭПИЗОДА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	46
	3.1 Половозрастная характеристика пациентов с острым демиелинизирующим эпизодом (ОДЭ)	46
	3.2. Роль анамнеза жизни пациентов в развитии ОДЭ.....	46
	3.3 Клиническая характеристика ОДЭ у детей.....	50
	3.4 Особенности изменений магнитно-резонансной томографии (МРТ) центральной нервной системы у пациентов с острым демиелинизирующим эпизодом и клиничко-нейровизуализационные связи	65
	3.4.1 Общая характеристика результатов МРТ центральной нервной системы детей с острым демиелинизирующим эпизодом	65
	3.4.2 Взаимосвязь клинических проявлений ОДЭ у детей с результатами нейровизуализации.....	68
	3.5 Клиничко-иммунологические особенности пациентов детского возраста с острым демиелинизирующим эпизодом.....	78
	3.5.1 Особенности показателей иммунитета у пациентов с ОДЭ.....	78
	3.5.2 Оценка параметров иммунитета у детей в зависимости от наличия инфекционного провоцирующего фактора.....	80

	3.5.3 Оценка параметров иммунитета у детей в зависимости от количества очагов демиелинизации по данным магнитно-резонансной томографии центральной нервной системы	83
Глава 4.	ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	87
	4.1 Демографические и анамнестические особенности монофазного и рецидивирующего течения демиелинизирующих заболеваний.....	87
	4.2 Особенности клинической картины дебюта демиелинизирующего заболевания при монофазном и рецидивирующем типах течения.....	90
	4.3 Особенности результатов нейровизуализации у больных с демиелинизирующими заболеваниями при монофазном и рецидивирующем типах течения.....	94
	4.4 Взаимосвязь параметров иммунитета в дебюте демиелинизирующего эпизода с монофазным или рецидивирующим типами течения.....	96
	4.5 Факторы риска развития рецидива демиелинизирующего заболевания в детском возрасте	98
	4.6 Анализ течения рецидивирующих демиелинизирующих заболеваний у детей.....	103
	4.7 Окончательный диагноз у больных демиелинизирующими заболеваниями.....	105
Глава 5.	ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ДЕБЮТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	131
	5.1 Анализ факторов, ассоциированных с формированием неврологического дефицита при течении демиелинизирующих заболеваний с дебютом в детском возрасте.....	131
	5.2 Анализ факторов риска формирования тяжелого неврологического дефицита у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями с дебютом в детском возрасте.....	139
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	146
	ВЫВОДЫ.....	157
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	159
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	161
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	194

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последние десятилетия произошла значительная трансформация знаний о демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы у детей: разработана классификация и определены диагностические критерии [95], проанализированы отличительные черты от взрослой популяции [7, 20, 77, 79, 135], доказана необходимость раннего терапевтического вмешательства при прогрессирующих демиелинизирующих заболеваниях (ДЗ) и разработаны алгоритмы лечения [6, 18]. Вместе с тем, на этапе острого демиелинизирующего эпизода в практике детского невролога возникают сложности в вопросах дифференциальной диагностики отдельных нозологических форм, имеется потребность в разработке надежных критериев прогноза течения заболевания с целью выявления рецидивирующих форм.

Несколькими экспериментальными и клиническими исследованиями была показана роль клиничко-инструментальных признаков [28, 41, 52, 81, 108, 113] и биомаркеров [60, 117, 141, 123] в развитии основных нозологических форм – рассеянного склероза, нейрооптикомиелита, MOG-ассоциированных заболеваний. Однако, с расширением представлений о спектре демиелинизирующих заболеваний [77], появлением данных о том, что одна и та же нозологическая форма может иметь как монофазный, так и рецидивирующий характер течения [32, 34, 54, 138] возникает необходимость определения факторов риска рецидива в общей группе демиелинизирующих заболеваний уже на этапе дебюта.

Зарубежными исследованиями показано, что исходы демиелинизирующих заболеваний ассоциированы с формированием тяжелого неврологического и когнитивного дефицита [37, 62, 80, 81, 104], высокой потребностью в стационарном лечении и применении высокочатратных лечебных технологий [105, 143], что обуславливает необходимость изучения клинического спектра заболеваний в разных возрастных группах, определения предикторов тяжелого течения для

планирования объемов специализированной помощи и реабилитационных технологий.

Цель исследования

на основании изучения острого демиелинизирующего эпизода в детском возрасте представить комплексную клинико-инструментальную характеристику дебюта демиелинизирующего заболевания с разработкой прогностических моделей течения и инвалидизации.

Задачи исследования

1. Оценить влияние поло-возрастных, анамнестических особенностей на клинику, данные магнитно-резонансной томографии и иммунный статус больных с острым демиелинизирующим эпизодом (ОДЭ) в детском возрасте.

2. Проанализировать клинико-нейровизуализационные особенности моно- и полисимптомного вариантов ОДЭ у детей.

3. Выделить клинико-инструментальные особенности ОДЭ при монофазном и рецидивирующем типах течения демиелинизирующего заболевания в детском возрасте.

4. Изучить влияние клинико-нейровизуализационных параметров ОДЭ на формирование разных варианты клинических форм демиелинизирующих заболеваний у детей.

5. Определить предикторы и разработать прогностические модели рецидивирующего течения и инвалидизации при демиелинизирующих заболеваниях у детей.

Научная новизна

Впервые определены клинические, нейровизуализационные и иммунологические факторы, влияющие на типы течения демиелинизирующих заболеваний в детском возрасте. Выделены клинические и параклинические особенности моно- и полисимптомного вариантов острого демиелинизирующего эпизода у детей.

Методом регрессионного анализа установлены независимые факторы риска развития рецидива демиелинизирующего заболевания у детей: возраст старше 11 лет, клиника поражения ствола головного мозга, визуализация множественных очагов демиелинизации, соответствующая критериям диссеминации McDonald (2010).

Впервые проведено активное катamnестическое наблюдение за пациентами после ОДЭ в детском возрасте в течение 1-17 лет (медиана наблюдения 4,3 (1,8; 7,6) года), позволившее определить факторы риска тяжелого течения болезни с формированием инвалидизации более 3 баллов по шкале EDSS.

Практическая значимость

В диагностике дебюта демиелинизирующих заболеваний у детей показано значение таких факторов, как подростковый возраст начала заболевания (медиана 12 лет), преобладание женского пола 1,6:1, наличие провоцирующих инфекционного и стрессового факторов, моно- или полисимптомная клиника очаговых неврологических проявлений с нормальной картиной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в 24% случаев. Не получено доказательств роли факторов перинатального анамнеза, преморбидного неврологического фона.

Предложены две прогностические модели, которые способны предсказать рецидивирующее течение демиелинизирующего заболевания у детей и тяжесть неврологического дефицита на основании простых, общедоступных параметров, рутинно используемых в клинической практике детского невролога.

Представлено преобладание отдельных нозологических форм демиелинизирующих заболеваний, развивающихся в детском возрасте: рассеянный склероз (рубрика G35 по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-X)) - (42,7%), неврит зрительного нерва (H46 по МКБ-X) – (33,3%), острый рассеянный энцефаломиелит (G36.8 по МКБ-X) - (14,7%). Это формирует представление практикующих врачей о высоком риске прогрессирующих ДЗ у детей, повышает настороженность в выявлении рецидивирующих форм.

Тщательная клинико-anamnestическая и неврологическая оценка состояния ребенка в дебюте заболевания, наряду с проводимым дифференциальным диагнозом, учетом выявленных факторов риска рецидива демиелинизирующего заболевания позволяют своевременно определить прогноз течения болезни с целью раннего эффективного планирования терапевтических мероприятий, в т.ч. назначения ПИТРС (препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза). Активный поиск и учет выделенных значимых факторов, влияющих на формирование инвалидизации пациентов, может стать основой для разработки индивидуального реабилитационного маршрута уже на этапе дебюта болезни в детском возрасте.

Благодаря длительному динамическому наблюдению за пациентами с демиелинизирующими заболеваниями с дебютом в детском возрасте, создана система активного мониторинга течения заболеваний, сформирован региональный регистр больных, в котором на начало 2022 года состояло 23 ребенка с демиелинизирующими заболеваниями. На базе ГАУЗ СО «ОДКБ» ведется специализированный прием пациентов, где наряду с обсервационной и патронажной работой осуществляется мониторинг эффективности и безопасности патогенетической терапии рассеянного склероза у детей. Совместно с областным центром рассеянного склероза ГАУЗ СО «СОКБ№1» определена маршрутизация больных демиелинизирующими заболеваниями при достижении ими 18-ти лет, обеспечивающая преемственность педиатрической и взрослой неврологической служб.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранний дебют ОДЭ ассоциирован с подростковым возрастом (медиана 12 лет), женским полом 1,6:1, провоцирующими факторами с доминирующим инфекционным триггером, продромальными симптомами, моносимптомными неврологическими проявлениями, маркерами активного воспалительного процесса, множественными демиелинизирующими очагами по данным МРТ центральной нервной системы (ЦНС).

2. После ОДЭ в детском возрасте в 56% случаев наблюдается рецидивирующее течение болезни. Прогностическими факторами рецидива являются: возраст старше 11 лет, клиника поражения ствола головного мозга при ОДЭ и визуализация множественных очагов демиелинизации, соответствующая критериям диссеминации McDonald (2010).

3. При динамическом наблюдении наиболее частым демиелинизирующим заболеванием у детей является рассеянный склероз (42,7%), дебют которого приходится на старший возраст (медиана 14 лет), имеющий моносимптомные проявления, преимущественно стволово-мозжечкового характера, с минимальным уровнем инвалидизации, а также типичными нейровизуализационными характеристиками. В младшей возрастной группе преимущественно развивается острый рассеянный энцефаломиелит (32%, $p < 0,001$), который имеет полисимптомный дебют с клиникой энцефалопатии и пирамидной недостаточности, высоким показателем EDSS и множественными крупными фокусами демиелинизации с размытыми контурами и преимущественным поражением глубокого серого вещества по данным МРТ центральной нервной системы.

4. Течение демиелинизирующих заболеваний в детском возрасте в большинстве случаев характеризуется хорошим восстановлением (легкий неврологический дефицит имеют 49,5% пациентов, полное восстановление функций - 22,7%). Основными предикторами формирования инвалидизации являются: рецидивирующее течение болезни, клиника поражения ствола головного мозга при ОДЭ и наличие очагов, перпендикулярных мозолистому телу по данным МРТ головного мозга в дебюте демиелинизирующего заболевания.

Апробация работы

Основные результаты исследования были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях: VIII Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее» (Томск, 24-25 марта 2011г.), II Панславянском конгрессе по детской неврологии

(Екатеринбург, 23-25 апреля 2014 г.), Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 14-15 апреля 2010 г., 13-15 апреля 2016 г., 10-12 апреля 2019 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Конгресс неврологов Урала» (Екатеринбург, 2015, 2016, 2019, 2021 гг.), 11th European Pediatric Neurology Society Congress (Вена, Австрия, 27-30 мая 2015 г.), Virtual Conference [triMS.online](https://www.triMS.online): Current concepts in Pediatric MS (11 июня 2019 г.), 35th Congress ofECTRIMS (Стокгольм, Швеция, 11-13 сентября 2019 г.), XXIV World Congress of Neurology (Дубай, ОАЭ, 27-31 октября 2019 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Томск, 1-2 октября 2021 г.), Региональной научно-практической конференции неврологов «Раритеты в неврологии» (Екатеринбург, 20 октября 2021 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику детских неврологических отделений учреждений 3 уровня Свердловской области – в ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», ГАУЗ СО «Детская городская больница №9». Использование прогностических алгоритмов предсказания рецидива и инвалидизации стало возможным в дебюте демиелинизирующего заболевания при тщательном клиническо-инструментальном обследовании пациентов.

С 2021 года изменен порядок маршрутизации больных с демиелинизирующими заболеваниями в амбулаторных условиях (приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №1743-п от 02.08.2021 г.), что создало основу централизованного динамического наблюдения больных и эффективного взаимодействия со взрослой неврологической службой.

Собственные данные внедрены в образовательные программы вузовской подготовки, до- и последипломного обучения врачей на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,

выпущено учебное пособие для детских неврологов «Рассеянный склероз у детей» в Белорусской медицинской академии постдипломного образования, г. Минск.

Личный вклад автора

Исследование запланировано автором в процессе работы в ведущих неврологических отделениях Свердловской области (ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», ГАУЗ СО «Детская городская больница №9») с 2007 года. Автором самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме, выборка архивных материалов (историй болезни пациентов, результатов нейровизуализации), обработка первичной документации пациентов с первым эпизодом демиелинизации, а также контрольных групп. Автором лично проведены клинические осмотры детей и взрослых с демиелинизирующими заболеваниями на проспективном этапе выполнения работы с формированием базы данных и статистической обработкой полученных результатов. Автором разработаны алгоритмы прогноза рецидивирующего течения и формирования инвалидизации у больных демиелинизирующими заболеваниями ЦНС при дебюте в детском возрасте.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, из них 6 — в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 4 — в международных журналах, 5 — в журналах, имеющих базы данных Scopus, Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 199 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 169 источников, из них 19 — отечественных авторов, 150 — зарубежных и приложения. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками и 45 таблицами.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, ИХ ТЕЧЕНИИ И ИСХОДАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы – это класс болезней с преимущественным поражением белого вещества головного и спинного мозга, в основе которых лежит аутоиммунная воспалительная демиелинизация [2]. В последние годы говорится об их принадлежности к более широкой группе нейроиммунных заболеваний нервной системы, в которую также включены антитела-ассоциированные энцефалопатии, аутоиммунные энцефалиты, паранеопластические неврологические заболевания и иммуногенетические заболевания [164]. Это обусловлено схожестью патогенеза, связанного с аутоагрессивным иммунным ответом против разных отделов нервной системы, но обсуждается несколько разных способов реализации развития заболевания: клеточно-опосредованный, гуморально-опосредованный, связанный с инфекционным триггером, паранеопластический и генетически детерминированный [118].

1.1 Классификация и диагностика демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей

Демиелинизирующие заболевания ЦНС у детей являются редкой патологией. Заболеваемость детей изучена в некоторых когортных исследованиях и различается в популяциях, составляя от 0,6 до 1,66 на 100000 детского населения в год [92, 93].

Первую классификацию ДЗ у детей предложила международная группа по изучению педиатрического рассеянного склероза (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group, IPMSSG) в 2007 году [66], а затем выпустила с обновлениями

в 2013 году [95]. К демиелинизирующим заболеваниям, согласно последней версии, относят:

1. Клинически изолированный синдром (КИС) – единственный монофокальный или полифокальный неврологический эпизод демиелинизирующей природы без признаков энцефалопатии и отсутствием типичных для рассеянного склероза данных нейровизуализации;

2. Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) - первый полифокальный неврологический эпизод демиелинизирующей природы с признаками энцефалопатии, типичными проявлениями на МРТ ЦНС и продолжительностью до 3 месяцев;

3. Рассеянный склероз (РС);

4. Заболевание спектра нейрооптикомиелита (НОМ).

Последние годы отмечены значительным прогрессом в области понимания механизмов развития ДЗ, что создало основу для появления новых нозологических форм, ожидающих включения в официальные классификации. К ним относят, например, заболевания, ассоциированные с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (myelin-oligodendrocyte glycoprotein, MOG) [158].

Первое проявление ДЗ в литературе в основном называют острый демиелинизирующий эпизод (ОДЭ), подчеркивая сложность суждения о дальнейшем течении заболевания и прогнозе для больного в дебюте ввиду общности неврологических симптомов между разными вариантами ДЗ [76, 145]. ОДЭ — это остро возникшая симптоматика, клинически подозрительная на дебют рассеянного склероза или другой демиелинизирующей патологии [19].

В абсолютном большинстве случаев ДЗ развиваются у изначально здоровых детей, хотя могут присутствовать продромальные симптомы в виде субфебрильной температуры, слабости, недомогания и болевого синдрома. Клинически значимо делить демиелинизирующие заболевания по: 1) объему и локализации поражения ЦНС и 2) типу течения [32]. Исключительно на основании данных неврологического осмотра делают заключение о монофокальном или

мультифокальном поражении ЦНС. Последнее нередко сопровождается энцефалопатией – общемозговой симптоматикой с судорогами, головной болью, изменением сознания вне связи с лихорадкой [118].

До 80% всех ОДЭ остаются монофазными, остальные – рецидивируют [162]. Рецидивирующие демиелинизирующие заболевания ЦНС диагностируют в случае не менее 2 эпизодов неврологической дисфункции демиелинизирующей этиологии с поражением зрительных нервов, головного и спинного мозга, продолжительностью более 24 часов и ассоциированной с T2-гиперинтенсивными очагами на МРТ ЦНС [73]. Выделяют несколько фенотипов рецидивирующих ДЗ ЦНС: рассеянный склероз; спектр нейрооптикомиелита, ассоциированного с антителами к аквапорин-4 (AQP4-IgG); заболевание с антителами к MOG (MOG-IgG); рецидивирующие заболевания, не ассоциированные с антителами [73]. В ряде работ показаны факторы риска рецидива при ОДЭ – это возраст больных старше 11 лет и многоочаговое поражение ЦНС по данным МРТ [81, 128].

Методы лабораторно-инструментальной диагностики широко используются у больных с ДЗ, поскольку ключевым аспектом ведения больных является исключение альтернативного диагноза.

Магнитно-резонансная томография имеет ведущее значение в диагностике и дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний [71]. Патоморфологические воспалительные фокусы на МР-томограммах имеют вид «очагов», гиперинтенсивных на T2-взвешенных изображениях, локальная потеря ткани визуализируется в T1-режиме как «черные дыры», а глобальный дегенеративный процесс проявляется общей атрофией головного, спинного мозга и зрительных нервов. Но визуализация нормальной МР-картины ЦНС не исключает диагноз демиелинизирующего заболевания [118]. Нетипичным для демиелинизирующей патологии считается единственный супратенториальный очаг в белом веществе, симметричное поражение белого вещества [76].

Исследование параметров иммунитета проведено в нескольких исследованиях у взрослых больных при дебюте рассеянного склероза [3], в зависимости от типа течения [13], стадии заболевания [1], при воздействии

инфекционного триггера [9]. Эти работы во многом сходятся в том, что в активную фазу течения заболевания имеются признаки напряжения клеточного иммунитета, отражающиеся в изменении соотношения субпопуляции Т-лимфоцитов. У детей параметры иммунитета при рассеянном склерозе и ОРЭМ были изучены в работе Бембеевой Р.Ц. [4], где также были продемонстрированы преимущественные изменения со стороны клеточного звена иммунитета.

Исследование биомаркеров при ДЗ дает возможность разграничить состояния с разным течением и прогнозом. Олигоклональный синтез иммуноглобулинов G в ликворе является типичными для рассеянного склероза у детей и выявляются в 92% случаев, тогда как при других ДЗ лишь в 8-15% [162]. Антитела к аквапорину-4 высокоспецифичны для НОМ. MOG-IgG обнаруживаются у трети больных ДЗ и весьма нетипичны для рассеянного склероза [108]. Известно, что MOG-IgG ассоциированы с ОРЭМ, мультифазным ОРЭМ, рецидивирующими оптическими невритами, продольно распространенным поперечным миелитом и новым клиническим фенотипом - оптическим невритом, возникшим после ОРЭМ (ОРЭМ-ОН) [77, 162]. Дети с MOG-позитивным статусом отличаются от других проявлений ДЗ тем, что младше по возрасту, реже демонстрируют синдром «area postrema», чаще – симптомокомплекс ОРЭМ и имеют более легкие клинические проявления [73, 98].

Анализ неврологических исходов, инвалидизации и нейропсихологических последствий демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей проведен в небольшом количестве исследований. Большинство пациентов не имели неврологического дефицита при длительном наблюдении, или он имел легкую степень выраженности [162]. Однако, в крупных национальных исследованиях показано, что 86% пациентов требовало госпитализацию при дебюте или обострении ДЗ [143] и среднегодовая потребность в госпитализации детей с ДЗ имеет тенденцию к росту [105]. Установлено, что до 10% больных ДЗ ЦНС имеют тяжелые неврологические последствия. Описаны значимые ассоциации с тяжестью исхода: женский пол, синдром поперечного миелита, тяжелые проявления в дебюте и монофазное течение заболевания [143]. В другом исследовании такие ассоциации

выявлены в случае полисимптомного дебюта, длительной персистенции остаточного дефицита после дебюта, ремиттирующего течения [81]. Когнитивный дефицит был отмечен у 69% детей со всеми формами ДЗ, превосходя по распространенности неврологический дефицит [91].

Рассмотрим варианты демиелинизирующих заболеваний у детей, представленные в современной литературе.

1.2 Клинические и диагностические особенности оптического неврита у детей

Оптический неврит (ОН) – острое воспалительное заболевание зрительного нерва, нередко обусловленное аутоиммунной демиелинизацией. Оптический неврит представляет собой один из возможных вариантов оптических нейропатий - наиболее частой причины утраты функции зрения у больных [48]. ОН является доминирующим в структуре оптических нейропатий в возрастном диапазоне 15-50 лет [39]. В структуре всех демиелинизирующих заболеваний у детей оптические невриты составляют 2-36% [164]. Типичными проявлениями оптических нейропатий являются снижение остроты зрения, дефекты поля зрения, дисхроматоПСия и относительный афферентный зрачковый дефект.

Согласно офтальмоскопической классификации, выделяют 4 формы оптических невритов [14,120]:

1. Ретробульбарный неврит – воспаление интраорбитального отдела зрительного нерва. При этом диск зрительного нерва, особенно в начале заболевания, может иметь нормальный вид. Эта форма ОН наиболее часто ассоциирована с рассеянным склерозом у взрослых.

2. Папиллит – патологический процесс, поражающий интраокулярный отдел зрительного нерва (диск или головку зрительного нерва) в виде его отека, гиперемии и нередко сопровождающийся папиллярными кровоизлияниями. Папиллит так же может быть проявлением РС, особенно в детском возрасте.

3. Нейроретинит – воспаление диска зрительного нерва и нервных волокон сетчатки, проявляющийся наличием экссудата в области макулы в виде «звезды».

4. Периневрит – поражение оболочек зрительного нерва.

Этиопатогенетически оптические невриты подразделяют на 4 группы [14]:

1. Демиелинизирующие ОН. Предполагается, что в основе развития этой категории ОН лежит воспалительная аутоиммунная демиелинизация. Убедительных прямых доказательств этого факта нет, так как в настоящее время отсутствуют сведения о морфологическом исследовании биопсийного материала зрительных нервов больных. Однако частая ассоциация ОН с распространенной демиелинизацией при РС или ОРЭМ позволяет предполагать именно аутоиммунный механизм их развития. Кроме того, показано изменение местного иммунологического статуса при исследовании слезной жидкости больных ОН, демонстрирующего наличие антител к основному белку миелина и повышенное содержание гамма-интерферона [15]. Наличие воспалительной демиелинизации подтверждают МРТ-данные у пациентов с ОН – в 95% случаев обнаруживаются очаги в зрительных нервах в виде их утолщения и контрастного усиления [120].

2. Параинфекционные ОН. Эта группа ОН имеет инфекционно-аллергическую природу и является следствием вирусной инфекции или вакцинации. Считается, что параинфекционные ОН типичны для детской популяции до 14 лет и могут возникнуть спустя 1-3 недели после перенесенной аденовирусной инфекции, краснухи, ветряной оспы, а также в период после вакцинации против паротита, кори, краснухи, столбняка, гепатита В и пр. [49].

3. Инфекционные ОН представляют собой первичные невриты, вызванные возбудителями сифилиса, лайм-боррелиоза, болезни «кошачьих царапин», а также хламидийной инфекцией [49, 144]. Наиболее часто такие ОН проявляются в виде нейроретинитов и папиллитов.

4. Аутоиммунные ОН связаны с системными аутоиммунными заболеваниями, такими как саркоидоз и системная красная волчанка.

В случае исключения инфекционной, аутоиммунной, инфильтративной, токсической, метаболической, наследственной причины оптической нейропатии у больных с подострым снижением остроты зрения и адекватным ответом на

кортикостероидную терапию выставляется диагноз «идиопатический неврит зрительного нерва» [161].

Существующие описания педиатрических популяций с ОН продемонстрировали, что средний возраст больных составляет 9-12 лет. Девочки переносят оптический неврит чаще (соотношение девочек и мальчиков 1,6-1,8:1). Многие авторы отмечают наличие перенесенной вирусной инфекции за 2-3 недели до возникновения первых симптомов ОН у 50-60% детей [40, 124]. Параинфекционные ОН доминируют у детей до 14 лет, в то время как в более старшем возрасте встречаются непровоцируемые демиелинизирующие невриты зрительного нерва [49].

Заболевание развивается чаще подостро в виде снижения остроты зрения в течение нескольких дней. Многими исследователями отмечается такая особенность, как преобладание двустороннего поражения над односторонним (3:2) [52, 124, 125]. Среди детей дошкольного возраста различие в латерализации ОН более четкое (85% двусторонних ОН у детей до 6 лет и 44% - среди пациентов старше 6 лет) [125]. Степень снижения остроты зрения при ОН у детей вариабельна, но количество больных с тяжелым нарушением функции (20/200) значительно больше, чем во взрослой популяции (70-85% против 4%) [52, 125, 157].

Дефекты полей зрения – другой типичный признак демиелинизирующего ОН. В основном выявляется диффузный дефект в пределах центральных 30°, реже отмечаются фокальные выпадения поля в виде квадрантных скотом (17,3%), альтитудинальных (14,9%), центроцекальных и дугообразных (по 4,5%), а также центральных (3,8%) [5, 46].

Предшествует зрительным расстройствам или возникает одновременно с ними симптом перiorбитальной боли. В большинстве случаев боль усиливается при движении глазами [39, 126]. Верхняя и медиальная прямые мышцы глаза берут свое начало от твердой оболочки нерва у вершины глазницы, что обуславливает феномен провокации боли движениями глаза. У трети пациентов движения глаз вызывают фотопсии [127]. В Международной классификации

головной боли (2004 г.) представлены диагностические критерии болевого синдрома при оптическом неврите [160]:

А. Тупая боль за одним или обоими глазными яблоками, ухудшающаяся при движениях глаз и отвечающая критериям С и D;

В. Зрительные нарушения, обусловленные центральной или парацентральной скотомой;

С. Зрительные нарушения возникают не позднее 4 недель после появления боли;

Д. Головная боль прекращается в течение 4 недель;

Е. Компрессия зрительного нерва исключена соответствующими методами исследования.

Оптическим невритам свойственны и другие признаки зрительной дисфункции – нарушение цветоощущения, контрастной чувствительности и относительный афферентный зрачковый дефект. Дисхроматопсия проявляется ощущением снижения насыщенности, главным образом, красного (протанопия) и зеленого (дейтранопия) цветов и выявляется у 88-94% больных [127]. Нарушение контрастной чувствительности встречается почти у всех больных. Снижение прямой и содружественной фотореакции при засвечивании пораженного глаза – облигатный признак ОН и может коррелировать со степенью снижения остроты зрения [48].

На глазном дне при ОН у 40-65% детей наблюдается картина папиллита. При этом у пациентов младше 12 лет отек диска зрительного нерва выявляется чаще (72%) [124]. У некоторых больных демиелинизирующими ОН картина глазного дна остается нормальной, то есть имеет место ретробульбарный неврит [53].

Установление диагноза оптического неврита проводится исключительно по данным анамнеза и нейроофтальмологического осмотра, поэтому ценность дополнительных методов обследования является вспомогательной.

Анализ ликвора полезен в случае дифференциальной диагностики демиелинизирующего ОН и воспалительного, при нормальной или нетипичной

картине МРТ. У 50-70% пациентов с демиелинизирующими ОН определяются олигоклональные полосы в цереброспинальной жидкости [151]. В ряде случаев выявляют повышенный IgG индекс и антитела к основному белку миелина [127], MOG [77].

Зрительные вызванные потенциалы – электрофизиологический метод исследования, измеряющий корковую активность в ответ на зрительные стимулы. Эта методика помогает идентифицировать нарушения проведения, вызванные демиелинизацией, на всем протяжении зрительного пути. У больных наблюдаются увеличение латентности и снижение амплитуды пика P100. Значимость этого метода состоит в диагностике субклинических зрительных нарушений, остаточного дефицита после восстановления остроты зрения, а также в случае нетипичной офтальмоскопической картины ОН [134, 166]. Изменения по данным зрительных вызванных потенциалов выявляются у 88% детей при ОН [157].

Проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга не требуется для верификации диагноза ОН, однако является ценным инструментом получения информации о риске развития РС. Для визуализации зрительных нервов методом выбора является исследование орбит с контрастным усилением и подавлением сигнала от жировой ткани в режиме T1. В детской популяции очаги в зрительных нервах регистрируются у 63% больных.

Немаловажным является проведение визуализации структур головного и спинного мозга у всех больных с ОН. При этом очаги, типичные для РС, определяются в 33-54% случаев [40, 124, 135, 157].

С помощью оптической когерентной томографии оценивается толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. Существуют данные, что происходит истончение этого слоя при ОН, которое можно выявить при проведении оптической когерентной томографии [83]. Эти изменения коррелируют с нарушениями, выявляемыми при зрительных вызванных потенциалах, а также со степенью атрофии зрительных нервов, регистрируемой на МРТ. Значимость этого метода диагностики заключается в возможности объективизации данных о перенесенном ОН. Показано, что у некоторых больных РС даже при отсутствии

указаний в анамнезе на перенесенные ОН определяется истончение слоя нервных волокон сетчатки [146]. Кроме того, ценность методики неоспорима для динамического наблюдения за больными после перенесенного ОН.

В отношении исходов после перенесенного ОН у детей данные противоречивы. Рядом авторов отмечается, в целом, благоприятный исход с полным восстановлением зрительных функций у большинства больных (58-83%) [11, 52, 124, 157]. Показано, что все дети с односторонним поражением и лишь половина больных с двусторонним ОН восстанавливают остроту зрения до исходного уровня. Продемонстрирована возрастзависимость исхода – у детей до 6 лет полное восстановление остроты зрения наблюдается в 92% случаев, а среди старших детей лишь половина имеет остроту зрения более 20/40 [56, 125]. С другой стороны, имеются данные о высокой частоте глубокого зрительного дефицита у 15-30% детей, перенесших ОН [124, 125], частичная атрофия зрительных нервов формируется у 35-50% детей [135].

Таким образом, можно выделить ряд типичных черт, присущих педиатрическому ОН:

1. Наличие инфекционного провоцирующего фактора;
2. Более тяжелое нарушение зрительной функции;
3. Преобладание двусторонней локализации ОН;
4. Частое проявление ОН в виде папиллита;
5. «Педиатрические» черты ОН наиболее характерны для детей препубертатного возраста.

В большинстве случаев ОН является монофазным заболеванием. Рецидивирующее течение описано у 7,2 - 30% взрослых больных [116, 161]. В педиатрической группе рекуррентия ОН встречается реже [49] и часто ассоциирована с MOG-IgG-серопозитивным статусом [136]. В целом ОН выступает как первое проявление ремиттирующих ДЗ в 23% случаев [145].

У некоторых больных неврит зрительного нерва является первым проявлением РС. Так, клинически изолированный синдром в виде ОН встречается у трети детей, больных рассеянным склерозом [7, 11].

Самое достоверное представление о факторах риска трансформации в РС имеют длительные исследования с большим количеством случаев наблюдения. По сведениям исследования Optic Neuritis Treatment Trial, описавшем 15-летний опыт наблюдения 389 взрослых пациентов с односторонними ОН, в среднем 50% из них рано или поздно подтверждали диагноз «рассеянный склероз» [116]. С течением времени с момента дебюта риск трансформации снижался. Так, в первые 5 лет диагноз подтверждался у 29% больных, с 6-го по 10-ый год наблюдения – 17% пациентов, и последующие 5 лет – еще у 14% больных.

В целом риск развития РС у детей с ОН представляется более низким по сравнению со взрослыми больными, составляя от 17% до 36% [124, 135]. Показана значимость возрастного аспекта – РС развивался у детей более старшего возраста. Средний возраст пациентов с монофазным ОН составлял 9 лет, а детям с РС на момент дебюта было 12-13 лет [40, 124]. Неоднократно доказывалась важность двусторонней локализации ОН и рецидивирующего характера течения [40, 52, 147, 157]. О роли МР-факторов риска суждения исследователей различны. Есть мнение, что наличие демиелинизирующих фокусов на МРТ не имеет такой значимости, как во взрослой популяции, поскольку ОН с множественными очагами на МР-томограммах часто у детей является проявлением ОРЭМ [40]. В таком случае более ценным фактором будет являться сочетание полифокальной картины МРТ и моносимптомного ОН. Бесспорная значимость МР-предикторов РС показана в исследованиях, где у всех детей, имеющих очаги на базовых томограммах, в дальнейшем подтверждался РС [135, 157]. Сочетание многоочаговой МР-картины головного мозга и наличия олигоклональных IgG в ликворе увеличивают вероятность развития РС у детей [123].

Несколько исследований продемонстрировали, что начало рассеянного склероза с ОН характеризуется достоверно меньшей инвалидизацией пациентов по EDSS, то есть более благоприятным исходом [11, 99].

В 2003 году английскими исследователями была выделена особая группа рецидивирующих оптических нейропатий, которую предложили именовать «хроническая рецидивирующая воспалительная оптическая нейропатия» (ХРВОН)

[54]. Больные с ХРВОН не имеют признаков системных аутоиммунных заболеваний, РС, наследственных и токсических нейропатий.

Одновременное возникновение неврита обоих зрительных нервов при ХРВОН встречается редко (6,7%), но каждый из нервов поражается во время того или иного обострения. Временные промежутки между обострениями составляют от нескольких недель до нескольких лет. Снижение остроты зрения может достигать высокой степени у большинства больных. Так, остроту зрения 20/200 имели 65% пациентов в исследовании Kidd D. и соавт., у 28% отсутствовало светоощущение. У половины больных на глазном дне определялись признаки отека диска зрительного нерва, у каждого третьего – бледность диска зрительного нерва, и лишь у одного пациента картина глазного дна оставалась нормальной. При проведении нейровизуализации 19 из 30 зрительных нервов были утолщены и гиперинтенсивны на T2-изображениях. Других очагов в ЦНС обнаружено не было. Для ХРВОН типичен быстрый терапевтический ответ на введение глюкокортикостероидов. По всей видимости, встречаемость ХРВОН у детей низка [97].

Современные публикации свидетельствуют о связи ХРВОН с MOG-ассоциированными заболеваниями [138]. Оптический неврит в структуре заболевания, ассоциированного с анти-MOG IgG, в основном встречается у детей более старшего возраста [98]. Этот вариант рецидивирующего демиелинизирующего заболевания характеризуется крайне высокой частотой ремиттирующих изолированных оптических невропатий. Клиническая картина поражения зрительного нерва имеет свои особенности: это двустороннее поражение с отёком дисков, быстро развивающимся снижением зрения, но сравнительно лучшим прогнозом в отношении восстановления зрительной функции [85]. Среди рецидивирующих оптических невропатий позитивный статус в отношении анти-MOG IgG встречается достаточно часто [73].

1.3 Острый рассеянный энцефаломиелит у детей

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) – это воспалительное аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с остро развивающимся диссеминированным демиелинизирующим поражением головного и спинного мозга [102]. У большей части пациентов ОРЭМ развивается после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции, но также может возникнуть после вакцинации.

ОРЭМ представляется редким заболеванием - в странах, где проводились популяционные исследования, его частота составляет менее 1 случая на 100000 населения в год [25, 59, 130]. Среди приобретенных демиелинизирующих заболеваний у детей ОРЭМ встречается в 19-24% [164].

ОРЭМ может возникать в любом возрасте, однако типичным является дебют в 5-8 лет [30, 53, 154]. 50-93% пациентов указывают на начало заболевания спустя 2-21 день после перенесенных вирусных инфекций, таких как грипп, корь, паротит, ветряная оспа, герпес-инфекция, гепатит А [28]. У 5% детей с ОРЭМ развитие симптомов связано с предшествующей вакцинацией против гепатита В, кори, дифтерии, столбняка, пневмококковой инфекции, краснухи, кори, паротита [21, 53, 96]. Описаны случаи спонтанного ОРЭМ.

Признаки и основные симптомы ОРЭМ изучены достаточно хорошо [25, 26, 130, 150]. Начало болезни острое, может сопровождаться лихорадкой, недомоганием, рвотой. Типичным проявлением ОРЭМ является энцефалопатия, характеризующаяся разной степенью нарушения сознания, и может сопровождаться психомоторным возбуждением [95]. Энцефалопатия может быть выражена в виде раздражительности, сонливости и более глубоких форм угнетения сознания [82]. Энцефалопатия отмечается в 40-60% случаев ОРЭМ и нередко расценивается как прогностический признак монофазного течения демиелинизирующего заболевания [41]. Очаговые неврологические симптомы невероятно разнообразны и отражают мультифокальное поражение ЦНС. Наиболее часто встречаются одно- или двустороннее поражение длинных проводников, поражение мозжечка и ствола головного мозга, спинного мозга.

Корковую вовлеченность отражают афазия, энцефалопатия и фокальные судороги [33].

Клинические проявления ОРЭМ могут флюктуировать по степени выраженности в течение 3 месяцев с момента их начала [33, 66]. Кроме того, в течение этого срока могут возникать новые признаки, что расценивается как проявления одного события [23]. Выздоровление с полным восстановлением всех функций имеет место у 56-89% детей [30, 80, 154]. От 5% до 50% заболевших имеют остаточный неврологический дефицит и/или поведенческие и когнитивные нарушения [100, 101, 102]. Легкую степень остаточной неврологической дисфункции (EDSS=1-2,5 балла) имели 37% детей после ОРЭМ из национального центра детского рассеянного склероза в Нидерландах, умеренную степень 3 балла по EDSS – 6,25% [80].

При ликворологическом исследовании для больных ОРЭМ типичен невысокий лимфоцитарный плеоцитоз, олигоклональный синтез IgG выявляется нечасто (10%-29%) [27, 30, 108, 128], быстро исчезает или вовсе отсутствует [41, 154].

Данные нейровизуализации имеют большое значение в подтверждении диагноза ОРЭМ. Как правило, выявляются крупные, гиперинтенсивные на T2 очаги, асимметричные, двусторонние, преимущественно локализующиеся в центральном белом веществе (так называемый диффузный билатеральный очаговый паттерн) [41]. Нередко они одновременно накапливают контрастное вещество [5, 17]. Также визуализируются очаги в коре и глубоком сером веществе головного мозга [108, 128]. T1-гипоинтенсивные фокусы не свойственны этому заболеванию [95]. Очаговые изменения при ОРЭМ склонны к полному самопроизвольному разрешению, чаще всего после купирования клинических симптомов [22, 28].

На основании имеющихся мировых данных, а также в целях унификации подходов к постановке диагноза, международной группой по изучению демиелинизирующих заболеваний у детей были сформулированы диагностические критерии ОРЭМ [95] (Таблица 1).

Таблица 1 - Диагностические критерии
острого рассеянного энцефаломиелита у детей (IPMSSG, 2012)

1. Первый полифокальный эпизод неврологической дисфункции, связанный с воспалительной демиелинизацией;
2. Обязательно наличие симптомов энцефалопатии, не объясняющейся лихорадкой;
3. Единственный эпизод, не имеющий в последствии релапсов.
4. Типичны МР-проявления: 4.1 Диффузные, крупные (>1-2 см) очаги с нечеткими границами, преимущественно локализующиеся в белом веществе головного мозга; 4.2 T1-гипоинтенсивные очаги в белом веществе встречаются редко; 4.3 Очаги в глубоком сером веществе головного мозга (таламус, базальные ганглии);
5. Изменения МРТ сохраняются в течение всей острой фазы (не менее трех месяцев).

Острый рассеянный энцефаломиелит считают монофазным демиелинизирующим заболеванием. Однако, в 9,5-36% случаев у детей встречаются рецидивы неврологической дисфункции [23, 25, 55, 117, 154].

Если рецидив возникает более чем через 3 месяца после дебюта и полностью соответствует клиническим и радиологическим критериями ОРЭМ, то заболевание расценивается как мультифазный ОРЭМ (МОРЭМ) [95]. В критериях IPMSSG имеется указание, что мультифазный ОРЭМ – исключительно двухволновый, последующие атаки должны заставить задуматься об альтернативном диагнозе [95]. Частота МОРЭМ невысока и составляет 1,7-23% [31, 81].

Иногда с ОРЭМ-подобного синдрома у детей, особенно младшего возраста, может начинаться рассеянный склероз (так называемый ОРЭМ-РС), в дальнейшем приобретая типичные черты. Такой патоморфоз описан несколькими авторами [30, 25, 81, 29] и наблюдается до 17% случаев [53]. При этом диагноз «рассеянный склероз» может считаться достоверным, если второе обострение [95]:

1. Без симптомов энцефалопатии;
2. Возникает не ранее, чем через 3 месяца после начального эпизода;
3. Ассоциировано с появлением новых очагов на МР-томограммах, отвечающих требованиям диссеминации в пространстве McDonald (2010) [75, 106].

Среди предикторов развития РС после ОРЭМ-подобного дебюта большое значение придается выявлению олигоклональных полос в ликворе и типичной картине МРТ головного мозга [60].

Среди пациентов с заболеванием спектра НОМ в дебюте описаны изменения МРТ головного мозга, отвечающие критериям ОРЭМ по IPMSSG, 2012 [121, 50, 152], что может говорить о вероятности развития нейрооптикомиелита после ОРЭМ. Также описано, что 45% серопозитивных к аквапорину-4 пациентов детского возраста демонстрировали симптомы энцефалопатии в дебюте демиелинизирующего заболевания [61]. В этом случае рецидив в виде оптического неврита, продольно распространенного поперечного миелита или синдрома «area postrema» с типичными МРТ-пооявлениями и позитивный анализ на антитела к аквапорину-4 будут иметь значение для установления правильного диагноза.

В последнее десятилетие появились описания группы рецидивирующих демиелинизирующих заболеваний у детей, отличных от рассеянного склероза, ассоциированных с новым биомаркером – антителами IgG к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG). Так, установлено наличие этих антител у пациентов с МОРЭМ [73, 117], а также у детей, развивших рецидивирующие оптические невриты после эпизода ОРЭМ [24, 29, 32, 77]. Высокую вероятность рецидива, не отвечающего критериям рассеянного склероза, предсказывают персистирующие высокие титры MOG-IgG у взрослых и детей с дебютом ОРЭМ [45, 141].

1.4 Поперечный миелит в детском возрасте

Поперечный миелит (ПМ) в настоящее время определяется как патобиологически гетерогенный синдром воспалительной природы, который характеризуется развитием острой или подострой дисфункции спинного мозга с

двигательными, сенсорными и вегетативными расстройствами ниже уровня поражения [16].

Поперечный миелит – один из самых редких демиелинизирующих вариантов: заболеваемость им составляет до 2 случаев на 1 000 000 детей в год в Канаде и Великобритании [68, 94, 128] и до 300 случаев ежегодно встречается в США [142]. Среди всех демиелинизирующих заболеваний у детей поперечный миелит составляет 3-22% [164].

Типичный возраст дебюта заболевания – 7 - 10,9 лет [38, 70, 89, 140, 159], хотя существуют наблюдения с двумя возрастными пиками – до 5 лет и старше 10 лет [37, 68]. Девочки и мальчики болеют с одинаковой частотой в типичном возрасте [37], хотя, как и при других демиелинизирующих заболеваниях, среди подростков с поперечным миелитом преобладают девочки [159]. Наиболее часто ПМ возникает после перенесенной неспецифической инфекции или иммунизации, т.е. является параинфекционным (или поствакцинальным) процессом [37, 137, 167]. Инфекционные ПМ также встречаются и могут быть вызваны герпетической, энтеровирусной, микоплазменной инфекциями, вирусом иммунодефицита человека, возбудителем лайм-боррелиоза, туберкулеза и другими патогенами [27, 35, 137, 167].

Первоначальными признаками поперечного миелита являются неспецифические жалобы пациентов на интенсивную боль в спине (особенно в области шеи и грудном отделе), часто опоясывающего характера, и лихорадку [38, 169]. Очаговые неврологические симптомы присоединяются спустя несколько суток. Большинство больных имеют слабость в нижних конечностях, которая, нарастая, становится все более симметричной. Паралез может достигать значительной глубины. На пике моторного дефицита двигательные нарушения в основном имеют черты вялого пареза с арефлексией и мышечной гипотонией, что нередко позволяет дифференцировать с синдромом Гийена-Барре [38, 68, 167]. Верхние конечности вовлекаются в патологический процесс в 11 – 35 - 40% случаев [38, 68, 70, 89]. Параличи дыхательной мускулатуры редки [70]. Двигательные нарушения чаще предшествуют тазовым симптомам, встречающимся у

большинства больных. Так, дисфункция мочевого пузыря отмечается у 86% детей, а толстого кишечника – в 77% случаев [153]. Чувствительные расстройства присоединяются в фазу разгара болезни и отмечаются у 22,2 - 84% - 91% больных, преимущественно имея спинальный проводниковый или диссоциированный тип распределения [37, 38, 68, 70].

Спустя 2-4 недели от начала заболевания начинается восстановительный период, который может продолжаться от 6 месяцев до 2 лет. Первыми регрессируют двигательные и сенсорные симптомы, тазовые нарушения могут персистировать гораздо дольше [153]. Лишь половина больных восстанавливает двигательные функции до исходного уровня [38, 137]. Несколькими исследованиями было показано, что на инвалидизацию пациентов в исходе ПМ влияют ранний возраст дебюта [37, 70], острое начало [68, 140], высокая локализация очагов [37], полный вариант миелита [38, 159] с тазовыми нарушениями [68], клинические признаки вялого паралича [68, 70], некоторые МРТ-характеристики (продольно расположенные очаги, T1-очаги, контрастируемые очаги) [37], значительный плеоцитоз в ликворе [37, 68]. Летальные исходы описаны среди больных поперечным миелитом и связаны с высокой локализацией очагов и длительно персистирующими дыхательными нарушениями [137].

Проведение нейровизуализации при клинической картине поперечного поражения спинного мозга в первую очередь имеет задачу исключить альтернативный диагноз, требующий неотложной помощи, – компрессию спинного мозга опухолью, кровоизлиянием и пр. Больным показано исследование на всем протяжении спинного мозга в стандартных режимах с контрастным усилением. Немаловажным является дополнительное исследование головного мозга для выявления очагов, типичных для РС, ОРЭМ или изменений, сопровождающих нейрооптикомиелит.

МР-томограммы при поперечном миелите демонстрируют T2-гиперинтенсивные очаги протяженностью в несколько сегментов, иногда с выраженным отеком вещества спинного мозга и компрессией ликворных

пространств. Фокусы имеют преимущественно центральную локализацию и могут занимать почти весь поперечник спинного мозга. Контрастное усиление очагов обычно неравномерное и регистрируется в 74% случаев [37].

Для идиопатического миелита, как и для миелита в спектре НОМ, характерны значительно распространенные вдоль спинного мозга очаги, занимающие более 3 сегментов – “longitudinally extending transverse myelitis” (LETM). В некоторых случаях (33%) визуализируется одновременно несколько спинальных очагов демиелинизации [89]. Преимущественной локализацией очагов считаются шейный и грудной отделы [137]. Распространенность очагов не всегда коррелирует с тяжестью клинических проявлений миелопатии [110]. У 4% - 61% пациентов с изолированным поперечным миелитом выявляются сопутствующие церебральные очаги, особенно в случае манифестации миелита в клинике ОРЭМ, РС или НОМ [89, 159].

Исследование ликвора включено в диагностический минимум при поперечном миелите - в первую очередь в связи с необходимостью исключения инфекционного поражения спинного мозга. Однако, воспалительные изменения могут присутствовать и при идиопатическом ПМ. Так, лимфоцитарный плеоцитоз и умеренное повышение белка в ликворе определяется у половины больных [167]. Олигоклональные полосы IgG присутствуют у трети пациентов и часто ассоциированы с дальнейшим развитием рассеянного склероза у детей с ПМ в дебюте [70, 159].

По своему течению миелит чаще является монофазным, но может быть частью прогрессирующих демиелинизирующих заболеваний, таких как рассеянный склероз, заболеваний спектра НОМ, анти-MOG-ассоциированных заболеваний. Рецидив при поперечном миелите возникает в 8,3 - 17% случаев [34, 36, 37].

Рассеянный склероз развивается у 2,1 - 14% детей с поперечным миелитом [34, 37, 140]. Основным предиктором развития этого заболевания считают определенные нейровизуализационные параметры. МР-картина поперечного миелита при дебюте РС или на любой другой стадии заболевания отличается от

типичных черт идиопатического миелита, что может стать дифференциальным инструментом диагностики. Так, спинальные очаги при РС множественные, вовлекают не более двух сегментов и занимают не более половины поперечника спинного мозга с латерализацией очага [108]. В пользу РС говорит комбинация спинального поражения с демиелинизирующими очагами в головном мозге [34].

Сочетание полного поперечного поражения спинного мозга с оптическим невритом при ремитирующем течении заболевания может указывать на нейрооптикомиелит. Начало НОМ с симптомов поперечного миелита отмечается в 30-50% случаев [156]. Спинальные очаги при этом заболевании значительно распространены вдоль спинного мозга, занимая более 3 сегментов. Церебральным проявлением являются фокусы в областях экспрессии аквапорина-4 - гипоталамус, зоны вокруг 3, 4 желудочков, мозолистое тело [145]. Абсолютным предиктором развития НОМ является обнаружение в сыворотке Aq4-IgG.

1.5 Рассеянный склероз у детей

Рассеянный склероз является самым частым вариантом рецидивирующих демиелинизирующих заболеваний у детей [73, 81, 139, 145]. 7 - 10% всех случаев рассеянного склероза дебютирует до 18 лет [69, 78, 84, 114]. Демографическая характеристика педиатрического РС зависит от возраста: до 10 лет среди больных преобладают мальчики, а у детей старше 11 лет постепенно нарастает доля девочек, к подростковому возрасту превышая частоту в 2,5-4 раза по сравнению с юношами [4, 7, 115, 128]. Дети с дебютом рассеянного склероза до 10 лет имеют ряд клинических, иммунобиологических, радиологических особенностей, что позволяет выделить так называемый «педиатрический» фенотип и подростковый вариант, схожий по своим проявлениям с РС у взрослых и возникающий старше 11 лет [87].

Рассеянный склероз – типичное мультифакторное заболевание. Генетическую предрасположенность преимущественно формирует носительство аллеля HLA-DR главного комплекса гистосовместимости, что подтверждено многочисленными популяционными исследованиями у детей и взрослых [88, 168].

Внешнесредовыми факторами риска выступают сезон рождения [165], место жительства до 15 лет, недостаточное пребывание на солнце, низкий уровень витамина Д [60, 165], пассивное курение [133], ранний пубертат у девочек, ожирение в подростковом возрасте [51], серологическое подтверждение персистенции вируса Эпштейн-Барр [47, 73, 168]. Отсутствие триады основных факторов риска в дебюте заболевания (HLA DRB1*15 аллель, низкая концентрация витамина Д и серологическое подтверждение давней Эпштейн-Барр-инфекции) предсказывает 95%-ную вероятность монофазного течения демиелинизирующего заболевания у детей [60].

Клинические проявления дебюта РС и его обострений у детей включают очаговые неврологические симптомы, наиболее частыми из которых являются симптомы поражения ствола, мозжечка, полушарные проявления [4, 6, 7, 76, 80]. Неврологическая симптоматика может быть монофокальной, клинически отражающей присутствие одного демиелинизирующего фокуса в ЦНС, и мультифокальной [150]. Наличие энцефалопатии является нехарактерным для дебюта рассеянного склероза [94].

Риск развития рассеянного склероза после первого эпизода демиелинизации изучен в ряде исследований и составляет от 8% до 42% [115, 164]. Среди факторов, определяющих развитие РС, выделяют женский пол [60], подростковый возраст [88], некоторые параметры МРТ ЦНС и интратекальный синтез олигоклональных IgG. Течение рассеянного склероза у детей, в основном, является ремиттирующим, у них не развивается первично-прогрессирующий РС [47, 114].

Диагностика рассеянного склероза основывается на клинических проявлениях. Нет ни одного универсального генетического или биологического маркера, которые могли бы подтвердить наличие РС в дебюте заболевания [47].

МР-картина при РС у детей похожа по проявлениям на взрослых пациентов. К моменту клинического дебюта у подавляющего большинства пациентов с РС уже имеются множественные T2-гиперинтенсивные очаги по данным МРТ центральной нервной системы [73, 108]. Как особенность радиологической картины РС у детей некоторыми исследователями отмечено: большой объем

очагового поражения по сравнению со взрослыми больными, наличие крупных «опухолеподобных» очагов [155]. Типичной локализацией очагов являются перивентрикулярные зоны, в том числе те, что длинной осью направлены перпендикулярно мозолистому телу - «пальцы Доуссона» [108, 113]. Очень часты стволовые и cerebellарные очаги [44, 111]. Ведущим отличием радиологической картины РС от ОРЭМ – самого частого дифференциального диагноза в дебюте – считают наличие T1-гипоинтенсивных очагов [108, 112, 149]. Спинальные очаги обнаруживаются в 71% случаев [108], часто эксцентрично расположены и занимают не более двух сегментов по длиннику спинного мозга [111]. По своей морфологии в типичных случаях очаги при РС у детей среднего размера (5-15 мм) и овоидной формы [113].

Олигоклональные IgG определяются интратекально у 60-95% детей с рассеянным склерозом [67]. Включение этого показателя в критерии диссеминации в пространстве MacDonald 2017 года позволило усилить чувствительность этих критериев на 18% [108].

Анти-MOG IgG являются нетипичными для рассеянного склероза в детской практике [108] и в подавляющем большинстве исследований трактуются как негативный предиктор [73].

Диагноз рассеянного склероза, независимо от возрастного аспекта, подразумевает доказательство наличия двух основных черт заболевания – диссеминации признаков в пространстве и времени [72, 74, 75, 122]. Диагностические критерии РС у взрослых регулярно претерпевают редакцию с целью повышения их чувствительности для установления как можно более раннего диагноза. Безоговорочный перенос диагностических критериев из взрослой практики и их использование у детей до сих пор дискутируется, несмотря на проводимые исследования в этой области [73, 79, 131]. Известно, что до 71% пациентов детского возраста в дебюте заболевания могут отвечать критериями MacDonald 2017 года и до 53% - MacDonald 2010 года [108]. Особого внимания требуют пациенты в возрасте до 11 лет и при дебюте по типу ОРЭМ [95].

Разработчиками критериев подчеркивается необходимость исключения альтернативного диагноза перед применением критериев РС [65].

В начале заболевания обострения купируются полностью или почти полностью без остаточного неврологического дефицита у 95% детей [143]. Более тяжелые проявления описаны в младшей возрастной группе [58]. «Накопление» неврологического дефицита, выраженного в баллах шкалы EDSS, и формирование вторично-прогрессирующего РС происходит медленнее, чем у взрослых [7, 12, 42, 104, 114]

Когнитивные нарушения встречаются у 30% детей с РС и проявляются трудностями в обработке информации, зрительно-моторной интеграции, активном внимании [4, 63, 64, 103] Указанные когнитивные нарушения прогрессируют с течением заболевания [62].

1.6 Заболевания спектра нейрооптикомиелита в детском возрасте

Заболевания спектра нейрооптикомиелита (НОМ) – сравнительно недавно описанный ряд состояний, ассоциированный с наличием антител к аквапорину-4 (анти-AQ4 IgG) [163] или миелинолигодендропитарному гликопротеину (анти-MOG IgG) [77]. Дебют НОМ в детском возрасте встречается очень редко и составляет 3-5% от всей популяции больных демиелинизирующими заболеваниями [151]. После первого эпизода демиелинизации НОМ у детей развивается в 0,6 - 3,7% случаев [51, 60, 93].

Существенной вехой в истории изучения оптикомиелита стало открытие роли болезнь-специфического аутоантитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) [90]. Белок водных каналов аквапорин-4 высоко экспрессируется в нескольких отделах ЦНС и является частью гемато-энцефалического барьера [148]. Серопозитивный статус к аквапорину-4 определяется у 25 - 80% детей с нейрооптикомиелитом [43, 121, 117]. Однако, позже было показано, что спектр нейрооптикомиелита у детей может быть также ассоциирован с наличием антител к миелин-олигодендропитарному гликопротеину (MOG-IgG), возникающий в 40% случаев [77, 107].

Ведущими клиническими синдромами при НОМ как у взрослых, так и у детей, являются оптический неврит и поперечный миелит, нередко встречается их сочетание в дебюте или при обострениях [57, 120, 132]. Детскому возрасту в большей степени, чем взрослым, присущи различные церебральные проявления: синдром «area postrema» со статусом икоты и неукротимой рвотой, стволовой синдром, полушарные симптомы и нейроэндокринные нарушения [20, 156].

При проведении МРТ ЦНС обращают на себя внимание особенности радиологической картины НОМ, четко отличающиеся от других демиелинизирующих заболеваний. Так, очаги в зрительных нервах обнаруживаются у детей с оптическим невритом. Они протяженные, часто двусторонние и диффузно накапливают контрастное вещество [109]. Спинальные очаги, как указывалось выше в разделе 1.4 «Поперечный миелит в детском возрасте», часто распространены на большую площадь по длиннику спинного мозга, в том числе в восходящем направлении до ствола головного мозга [156]. Очаги в головном мозге у детей регистрируются чаще, чем у взрослых, и локализуются в местах наивысшей экспрессии аквапорина-4 - перивентрикулярные зоны в области 3 и 4 желудочков, супратенториальное и инфратенториальное белое вещество, средний мозг, мозжечок. Церебральное поражение часто затрагивает мозолистое тело, особенно его валик, с распространением на гемисферы с формированием опухолеподобных очагов [119].

Течение заболеваний спектра НОМ, в основном, рецидивирующее с остаточным неврологическим дефицитом [5]. Для серопозитивных AQP4-IgG пациентов описано более раннее наступление рецидива болезни [132]. MOG-ассоциированным вариантам НОМ присуще монофазное течение [77]. Показана более тяжелая инвалидизация больных с НОМ по сравнению с рассеянным склерозом и ОРЭМ [57, 120]. При сравнении со взрослыми больным тяжелая инвалидизация детей с НОМ формируется в целом медленнее, но последствия зрительных нарушений обычно гораздо серьезнее [86].

Проанализировав современные представления о классификации, течении, прогнозе демиелинизирующих заболеваний у детей по данным литературного обзора, сделаны следующие выводы.

Первое проявление демиелинизирующих заболеваний – острый демиелинизирующий эпизод – является неспецифическим неврологическим синдромом, когда определение дальнейшего течения, нозологической принадлежности, неврологического дефицита представляет значительную трудность и нередко требует длительного наблюдения за больным.

В большинстве популяционных исследований проанализирована структура демиелинизирующих заболеваний, представлены результаты наблюдения за течением заболеваний, но имеется отчетливый фокус на идентификацию факторов риска конкретных нозологических форм – чаще всего рассеянного склероза и нейрооптикомиелита. Однако с расширением представлений о спектре демиелинизирующих заболеваний, появлении данных о том, что одна и та же нозологическая форма может иметь как монофазный, так и рецидивирующий характер течения (например, ОРЭМ, ОН, НОМ, ПМ) возникает необходимость анализа факторов риска рецидива в общей группе демиелинизирующих заболеваний уже на этапе дебюта.

В последние годы совершен значительный прорыв в представлениях о механизмах развития демиелинизирующих заболеваний, ассоциированных с ролью новых биомаркеров. Проведенные исследования о специфичности этих биомаркеров в педиатрической популяции показывают широкую вариативность как между самими исследованиями, так и в сравнении их со взрослыми пациентами. В практической работе детских неврологических отделений могут возникать трудности в использовании биомаркеров, связанные с инвазивными манипуляциями при их получении, недоступностью их использования в локальных лабораториях, отсутствием покрытия расходов на исследование биомаркеров программой обязательного медицинского страхования. Все это подчеркивает важность тщательного исследования клинических, радиологических и лабораторных проявлений ОДЭ и создает предпосылки определения факторов

риска развития рецидива демиелинизирующих заболеваний на основании общедоступных данных и отработки алгоритма наблюдения пациентов.

Неврологические исходы демиелинизирующих заболеваний оценены в имеющихся публикациях в разрезе конкретных нозологий, в основном, при рассеянном склерозе и нейрооптикомиелите, изучены отличия в исходах прогрессирующих заболеваний в сравнении со взрослой популяцией. При этом существует дефицит представлений о формировании неврологических последствий в общей популяции демиелинизирующих заболеваний с дебютом в детском возрасте, основанных на длительном катamnестическом наблюдении, с выделением факторов риска тяжелых инвалидизирующих исходов. Это особенно актуально в условиях последних изменений порядков оказания помощи по профилю «Медицинская реабилитация» для планирования всесторонней помощи больным демиелинизирующими заболеваниями.

Все перечисленные факторы определяют актуальность клинических исследований по проблеме демиелинизирующих заболеваний у детей и определили цель работы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на изучении результатов наблюдения пациентов детского возраста с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы за 19-летний период (с 1999 по 2018 гг.) на клинических базах Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Ковтун О.П.) - ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (главный врач Аверьянов О.Ю.) (ГАУЗ СО «ОДКБ»), ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница №9» (главный врач Огарков И.П.) (ГАУЗ СО «ДГКБ№9»), ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (главный врач Трофимов И.М.) (ГАУЗ СО «СОКБ№1»).

Для выполнения основных целей и задач диссертационной работы было проведено сплошное когортное исследование с ретро- и проспективным этапами с участием 75 детей, госпитализированных по поводу впервые возникшего эпизода демиелинизирующего заболевания ЦНС в неврологические отделения ГАУЗ СО «ОДКБ» и ГАУЗ СО «ДГКБ№9» в период с 1999 по 2018 гг. Для оценки течения заболеваний и характеристики их исходов проводился ретро- и проспективный анализ медицинской документации, а также собственно обследование пациентов с применением комплекса инструментальных методов на базе детского клинко-диагностического центра ГАУЗ СО «ОДКБ» (заведующий Подоляк Е.В.) и – при продолжении наблюдения во взрослом возрасте – в центре рассеянного склероза ГАУЗ СО «СОКБ№1» (невролог-консультант к.м.н. Турова Е.Л.).

На все исследования в рамках проводимой работы было получено одобрение локального этического комитета при ГАУЗ СО "ОДКБ" №58 от 20.07.2020.

2.1 Общая характеристика групп исследования

Критерии включения:

1. Впервые возникший эпизод неврологической дисфункции с дебютом, относящимся к спектру аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний, в возрасте до 18 лет;
2. Наличие в медицинской документации данных о динамическом наблюдении продолжительностью не менее 1 года с заключительным диагнозом;
3. Добровольное информированное согласие пациента или его законного представителя на проведение обследования в неврологическом отделении.

Критерии невключения:

1. Наличие в анамнезе ранее возникавших эпизодов неврологической дисфункции;
2. Дебют неврологического заболевания инфекционной, дегенеративной, сосудистой, дисметаболической или наследственной этиологии;
3. Тяжелая фоновая неврологическая патология с дефицитом функционирования;
4. Системные иммунные нарушения.

В работе использовались 2 контрольные группы для решения задач исследования. Группа контроля №1 была набрана для верификации влияния факторов анамнеза жизни на развитие демиелинизирующего заболевания у детей. В нее вошли 40 участников, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой, выбранные методом случайной выборки в детском клинко-диагностическом центре ГАУЗ СО «ОДКБ», не наблюдавшиеся в момент среза данных у невролога и имевшие 1 группу диспансерного наблюдения. Был проведен анализ только медицинской документации детей группы контроля №1 (история развития ребенка, форма № 112/у). Проводилась сравнительная оценка течения перинатального периода, наличие резидуального органического фона, инфекционного и иммунологического анамнеза, а также соматической отягощенности.

Группа контроля №2 (n=21) была набрана в отделе клинической иммунологии ГАУЗ СО «ОДКБ» (руководитель к.м.н. Власова Е.В.) с целью

оценки сопоставимости параметров иммунограммы у больных демиелинизирующими заболеваниями со здоровыми детьми. Каждый участник группы контроля №2 осматривался иммунологом и был соматически здоровым на момент сбора данных.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

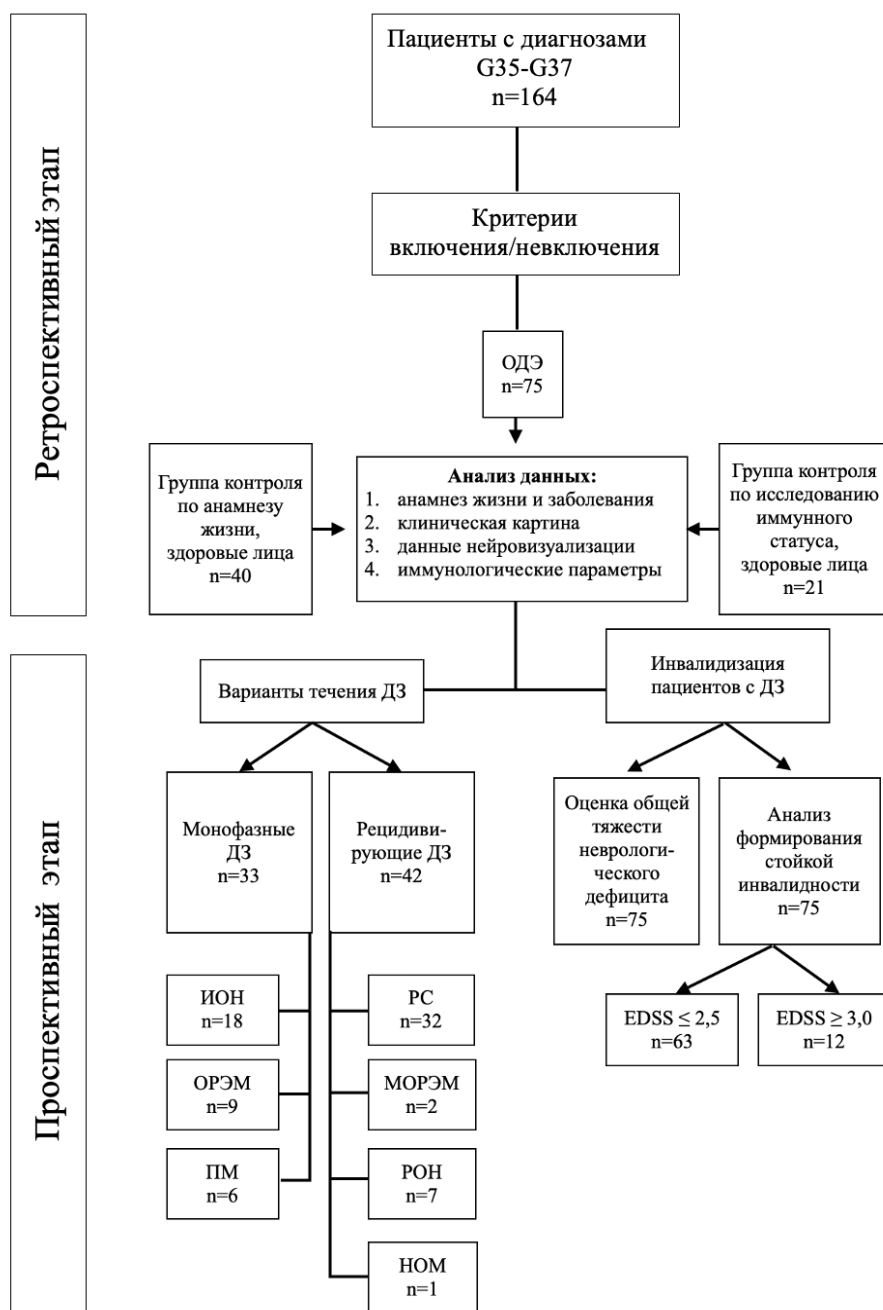


Рисунок 1 – Дизайн исследования. ОДЭ – острый демиелинизирующий эпизод; ДЗ – демиелинизирующие заболевания; ИОН – идиопатический оптический неврит; ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; ПМ – поперечный миелит; РС – рассеянный склероз; МОРЭМ – мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит; РОН – рецидивирующий оптический неврит; НОМ – нейрооптикомиелит.

На первом – ретроспективном – этапе исследования проанализировали базу данных 164 пациентов, выписанных из детских неврологических отделений г. Екатеринбурга с диагнозами G35-G37 по МКБ-Х (рассеянный склероз, другая форма острой диссеминированной демиелинизации, другие демиелинизирующие болезни центральной нервной системы). В соответствии с критериями включения и невключения, в группу исследования вошли 75 пациентов с острым демиелинизирующим эпизодом.

Согласно задачам исследования, на начальном этапе пациенты основной группы были проанализированы по факторам анамнеза жизни, демографическим характеристикам, особенностям клинических проявлений, нейрорадиологическим паттернам и иммунологическим параметрам. Разделение основной группы по возрасту проводилось в соответствии с традиционным подходом в изучении рассеянного склероза у детей на группу до 10 лет и старше 11 лет [87, 115].

На втором – проспективном – этапе исследования в результате динамического наблюдения в течение 1-17 лет (медиана наблюдения 4,3 (1,8; 7,6) года) стало возможно оценить тип течения демиелинизирующих заболеваний с дебютом в детском возрасте, а также охарактеризовать неврологические исходы и уточнить нозологическую форму болезни. Основная когорта пациентов была разделена на 2 группы с монофазным и рецидивирующим течением заболевания, при сравнении которых по основным параметрам дебюта, были выявлены факторы риска развития рецидива болезни.

Окончательный диагноз больным был установлен на основании общепринятых критериев. Так, диагноз «рассеянный склероз» подтверждался по критериям MacDonald, 2010 [75], актуальными на момент первичного включения пациентов в исследование (Приложение 1).

Диагностика ОРЭМ заключалась в выявлении у больных клинических признаков полифокального поражения ЦНС, сопровождавшегося изменением уровня сознания и другой общемозговой симптоматикой, с регистрацией по данным МРТ крупных асимметричных очагов демиелинизации с нечеткими контурами и перифокальным отеком [95]. Мультифазный ОРЭМ был

диагностирован при развитии рецидива с полным клинико-инструментальным соответствием критериям ОРЭМ (Таблица 1) и не ранее чем через 3 месяца от первого эпизода [95].

Идиопатический оптический неврит (ИОН) диагностировали при одно- или двустороннем изолированном поражении зрительных нервов, выявленном по данным визометрии, офтальмоскопии, периметрии, инструментальном подтверждении поражения и исключении других причин оптических невропатий. Все пациенты с поражением зрительных нервов осматривались офтальмологом. Детям с оптическим невритом в дебюте и последующими его обострениями был установлен диагноз «рецидивирующий оптический неврит».

Пациентам с клиникой поперечного поражения спинного мозга воспалительной природы (сочетание проводниковых спинальных пирамидных, сенсорных и тазовых расстройств), подкрепленной данными МРТ спинного мозга, и при исключении альтернативных причин миелопатии был диагностирован поперечный миелит.

Диагноз «нейрооптикомиелит» был выставлен на основании сочетания поражения зрительных нервов и спинного мозга (оптический неврит и поперечный миелит) с МР-признаками продолженного поперечного миелита (LETM) и отсутствием типичного для рассеянного склероза очагового поражения головного мозга [95].

По завершении наблюдения у всех пациентов проведена оценка степени инвалидизации по шкале EDSS (Kurtzke, 1983). Среди 75 участников исследования выделены 2 группы: со стойкой инвалидизацией ($EDSS \geq 3,0$ баллов) и легкой инвалидизацией ($EDSS \leq 2,5$ баллов) для оценки факторов риска развития тяжелых последствий демиелинизирующих заболеваний у детей.

2.2 Методы исследования

Протокол исследования пациентов с ОДЭ включал сбор анамнестических сведений с привлечением данных медицинской документации (история развития ребенка, форма № 112/у), оценку динамики развития симптомов заболевания,

жалоб больных, детальное исследование неврологического статуса, нейровизуализацию с помощью магнитно-резонансной томографии головного и/или спинного мозга, лабораторное исследование. По завершении наблюдения у всех пациентов проведена оценка течения заболевания и степени инвалидизации по шкале EDSS. Создана электронная база данных для анализа всех показателей.

Клиническая оценка неврологического статуса проводилась по общепринятой методике с выделением 7 групп симптомов и их сочетания: общемозговые симптомы (энцефалопатия), симптомокомплекс поражения зрительного нерва, ствола головного мозга, мозжечковых и пирамидных расстройств, чувствительных нарушений и поражения спинного мозга.

Объективизация выраженности неврологического дефицита проводилась с использованием шкалы Функциональных Систем, FS (Kurtzke, 1983) (Приложение 2) и Расширенной Шкалы Инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, (далее EDSS) J.Kurtzke, 1983) (Приложение 3). Оценка тяжести неврологической симптоматики по EDSS проводилась в дебюте заболевания и в конце наблюдения для демонстрации сформированного неврологического дефицита при демиелинизирующих заболеваниях у детей.

При первом эпизоде демиелинизации всем участникам исследования проводилась МРТ головного мозга (75 исследований), а по показаниям – спинного мозга (23 исследования). Нейровизуализация осуществлялась на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 Т: SIEMENS Magnetom Symphony (36 исследований), MAGNET ACHIEVA (34 исследования), GE HDxt SIGNA (5 исследований) (врачи: Кузнецов М.В., Храмов А.Г., Гулин А.В., Белодед В.М., Цориев А.Э., Мартыанова Е.А., Анненкова И.В., Воложанин Р.С., Витязев О.В., Мешков А.В., Шовкопляс С.В.). Типичный протокол включал исследование в режимах T2, FLAIR, T1. Для объективизации степени активности воспалительного процесса использовали метод контрастирования с введением гадолиний-содержащего контраста (27 исследований). Объем очагового поражения ЦНС оценивали по количеству демиелинизирующих очагов (единичные очаги – от 1 до 5, множественные – 6 и более очагов), а также их локализацию. В качестве

доказательства наличия признаков диссеминации очагов в пространстве использовались критерии F. Barkhof (1997) [113] (Приложение 4) и McDonald (2010) [75] (Приложение 1). 27 исследований, проведенных с 1999 по 2007 гг. были дополнительно верифицированы на предмет соответствия признакам демиелинизирующих заболеваний (врач Воложанин Р.С.). В работе также изучены такие параметры МР-картины при ОДЭ как локализация очагов и их морфология (описание контура края, размеров).

Комплексная оценка иммунологического статуса была проведена детям с демиелинизирующими заболеваниями в клиничко-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «ОДКБ» (заведующая лабораторией д.б.н. Пашнина И.А.), результаты были сопоставлены с данными 21 здорового ребенка группы контроля №2.

Для определения абсолютного количества лейкоцитов использовали моноклональные антитела к CD45 (Beckman Coulter, США) и флуоресцентные микросферы для абсолютного подсчета Flow Count (Beckman Coulter, США). Подсчет абсолютного числа лейкоцитов проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) согласно инструкции производителя. Для подсчета лейкоцитарной формулы готовили мазки из цельной крови, высушивали при комнатной температуре, затем фиксировали в фиксаторе Май-Грюнвальда 10 минут, после фиксации мазков проводили их окрашивание в красителе по Романовскому 10 минут и просушивали стекла до полного исчезновения влаги. Подсчет и описание форменных элементов крови осуществляли с помощью светового микроскопа с использованием масляно-иммерсионного объектива при увеличении $\times 1000$. Для микроскопии использовали световой микроскоп фирмы Micros MC300 (Австрия).

Для подсчета количества популяций и субпопуляций лимфоцитов использовали метод проточной цитометрии. Популяционный состав лимфоцитов определяли при помощи прямого флуоресцентного окрашивания клеток периферической крови с применением моноклональных антител, конъюгированных с соответствующим флюорохромом (Beckman Coulter, США). Выделяли клетки лимфоцитарного ряда со следующими фенотипами: CD3+ – T-

лимфоциты, CD3-CD20+ – В-лимфоциты, CD3+CD4+ – Т-хелперы, CD3+CD8+ – цитотоксические Т-клетки, CD3-CD16/56+ – натуральные киллеры.

Циркулирующие иммунные комплексы определялись методом нефелометрии с использованием реагентов фирмы Хема (Россия), основанном на различной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов, при наличии в среде полиэтиленгликоля.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G проводили на биохимическом анализаторе AU-480 (Beckman Coulter, США) методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al., с использованием моноспецифических и стандартных сывороток Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи.

Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов определяли их поглотительную способность в спонтанном и стимулированном вариантах для оценки резервных возможностей клеток. Тест основан на способности нейтрофилов крови связывать на своей поверхности и поглощать объекты различного происхождения. Готовили серию из двух образцов: образец без стимулятора и образец, стимулированный раствором зимозана (Sigma, США). В качестве объекта фагоцитоза были использованы частицы латекса диаметром 1,2-1,5 мкм (ООО «ДиаМ», Россия). Спонтанную и стимулированную пробы инкубировали в термостате при температуре +37°C в течение 30 минут и затем окрашивали по Романовскому-Гимзе. Для микроскопии использовали световой микроскоп фирмы Micros MC300 (Австрия). Для оценки фагоцитоза рассчитывали фагоцитарную активность нейтрофилов (количество фагоцитирующих нейтрофилов в процентах от общего числа посчитанных нейтрофилов), относительное и абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов, а также фагоцитарный индекс, то есть среднее количество частиц, поглощенных одним нейтрофилом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Russia), а также с помощью возможностей Microsoft Excel (Microsoft, США). В работе были

использованы методы непараметрической статистики. Для сравнения групп по абсолютным показателям вычислялся U-критерий Манна-Уитни, при сопоставлении относительных признаков использовался точный критерий Фишера. Для оценки силы связи категориальных признаков (величину эффекта) высчитывали критерий V Крамера для четырехпольных таблиц, интерпретировали его значение согласно рекомендациям Rea&Parker [10]: <1 – несущественная связь; $0,1 - <2$ – слабая связь; $0,2 - <0,4$ – средняя связь; $0,4 - <0,6$ – относительно сильная связь; $0,6 - <0,8$ – сильная; $0,8 - 1,0$ – очень сильная связь. О взаимосвязи двух количественных признаках судили по коэффициенту корреляции Спирмена (ρ), тесноту связи оценивали по шкале Чеддока (менее $0,3$ – слабая связь; $0,3-0,5$ – умеренная связь; $0,5-0,7$ – заметная связь; $0,7-0,9$ – высокая связь; более $0,9$ – весьма высокая связь). Для оценки связи между фактором риска и исходом (в случае бинарных признаков) рассчитывали отношение шансов (ОШ) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Вывод о статистической значимости фактора риска и исхода формулировался, если 95% ДИ не включал единицу. За критический уровень статистической значимости было выбрано значение $p < 0,05$. Для визуальной демонстрации развития исходов (в частности, рецидива демиелинизирующего заболевания) в единицу времени при различных индивидуальных параметрах пациентов использовался анализ выживаемости с построением кривых Каплан-Мейера. Построение прогностических моделей риска развития рецидива и неврологического дефицита выполнялось при помощи методов логистической и линейной регрессии, соответственно. Мерой приемлемости модели служил показатель Найджелкерка, указывающей ту часть исследуемой выборки, которая может быть объяснена с помощью линейной регрессии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА ОСТРОГО ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ЭПИЗОДА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

3.1 Половозрастная характеристика пациентов с острым демиелинизирующим эпизодом (ОДЭ)

Начало демиелинизирующего эпизода у детей группы исследования отмечено в возрасте от 2 до 17 лет ($11,4 \pm 0,4$, медиана 12 (9;14) лет). Истинно «детский» дебют в возрасте до 10 лет имели 28 пациентов (37,3%), у большинства (47 больных, 62,7%) был «подростковый» дебют в возрасте старше 11 лет.

В группе исследования преобладали девочки в соотношении 1,6:1. Половозрастные характеристики детей с острым демиелинизирующим эпизодом (ОДЭ) представлены в Таблице 2. Средний возраст дебюта заболевания не зависел от пола пациентов: в группе девочек составил $11,5 \pm 3,42$ лет (медиана 12 (9;14) лет), в группе мальчиков – $11,1 \pm 4,05$ (медиана 12 (8;14) лет). Среди детей с ранним «детским» началом заболевания было 17 девочек (22,7%) и 11 мальчиков (14,7%) – 1,5:1, среди подростков – 29 девочек (38,7%) и 18 мальчиков (24%) – 1,6:1. Следовательно, статистически значимой связи между возрастом дебюта демиелинизирующих заболеваний и полом выявлено не было, в обеих возрастных категориях, как и в генеральной совокупности, преобладали лица женского пола.

Таблица 2 - Соотношение больных ОДЭ по полу и возрасту

Возраст	Девочки, n=46	Мальчики, n=29	p-уровень
Возраст, лет (Медиана (P ₂₅ ; P ₇₅))	12 (9;14)	12 (8;14)	p=0,89
2-10 лет, абс. (%)	17 (22,7%)	11 (14,7%)	p=0,9
11-17 лет, абс. (%)	29 (38,7%)	18 (24%)	

3.2 Роль анамнеза жизни пациентов в развитии ОДЭ

В ходе проводимого исследования проанализированы данные анамнеза жизни детей, перенесших ОДЭ. Изучение генеалогических сведений у всех

больных не выявило наследственного фактора развития демиелинизирующих заболеваний в семье.

Для оценки значимости анамнестических данных были сопоставлены параметры основной группы с группой контроля №1, состоящей из 40 клинически здоровых детей. У большинства пациентов с ОДЭ (51 - 68%) и практически у всех детей группы контроля (38 – 95,0%) выявлены факторы, отягощавшие анамнез жизни ($p < 0,001$). Так, анализ перинатального периода у 27 (36%) детей с ОДЭ и в 2 раза чаще - 27 (67,5%) в группе контроля ($p = 0,002$) показал наличие различного рода осложнений: патология течения беременности у матери, хроническая внутриутробная гипоксия плода, перенесенная острая интранатальная асфиксия и др.

Под наблюдением невролога до эпизода демиелинизации находились 27 (34,7%) пациентов с ОДЭ, в основном, по поводу гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных (20%), резидуально-органической патологии нервной системы (9,3%), синдрома вегетативной дисфункции (6,3%) и фебрильных судорог (3%). Дети из группы контроля значительно чаще обращались к неврологу, на диспансерном учете состояло 90,0% из них ($p < 0,001$). И, в соответствии с более значительной перинатальной отягощенностью, они также достоверно чаще наблюдались по поводу гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных (в 90,0% случаев, $p < 0,001$) и ее последствий в виде различных резидуально-органических синдромов – 32,5% случаев ($p = 0,004$).

При анализе инфекционного анамнеза установлено, что 38 (50,7%) обследуемых с ОДЭ перенесли детские инфекции. Наиболее часто (37 - 49%) ветряную оспу, 7 пациентов (9,3%) болели краснухой, трое – скарлатиной, и по одному случаю – корью и коклюшем. Девять детей (12%) перенесли две и более детские экзантемные инфекции. Среди представителей группы контроля №1 детские инфекции выявлены у большего количества пациентов, без достоверных различий - у 27 детей (67,5%) ($p = 0,114$). В структуре перенесенных инфекций в данной группе также лидировали 3 инфекции: ветряная оспа (27 - 67,5%), скарлатина (4 - 10%), краснуха (2 - 5%).

Отличительной чертой, выявленной при изучении инфекционного анамнеза, был тот факт, что дети с ОДЭ болели детскими инфекциями в возрасте $5,9 \pm 1,29$ лет, а дети группы контроля достоверно в более раннем возрасте $2,6 \pm 1,12$ лет ($p < 0,01$).

При этом в группе исследования было в 2 раза больше детей со сниженной резистентностью, о чем свидетельствовала частота перенесенных острых респираторных заболеваний (ОРЗ): она была высокой у каждого пятого пациента с ОДЭ и каждого десятого ребенка из группы контроля - 22,6% и 10%, соответственно ($p = 0,129$).

Прививочный анамнез у детей с ОДЭ, в основном, был благополучным, лишь четверо из них (5,3%) прививались по индивидуальному графику. В группе контроля в 5 раз чаще - 10 детей (25,0%) имели индивидуальный прививочный календарь, что статистически отличалось от основной группы ($p = 0,005$).

Данные медицинских карт и результаты осмотра детей группой специалистов показали, что половина среди обследованных – как в основной (44%), так и в контрольной группе (62,5%) - имели в анамнезе сопутствующую соматическую патологию ($p = 0,12$). У каждого десятого ребенка с ОДЭ и каждого третьего из группы контроля регистрировалось более двух сопутствующих заболеваний ($p = 0,06$). При анализе структуры выявленной патологии у детей основной группы доминировали заболевания желудочно-кишечного тракта (21,3%), аллергии (8%) и дисфункция сердечно-сосудистой системы (5,3%). Реже встречались эндокринопатии, болезни системы кроветворения, а также хроническая ЛОР-патология (по 2,7%). В группе контроля преобладали заболевания пищеварительной и сердечно-сосудистой системы (28,6% и 23,8%, соответственно). В меньшем проценте случаев отмечались болезни эндокринной, мочевыделительной систем, ЛОР-группы и органа зрения (по 9,5%, соответственно).

Сравнительный анализ анамнестических сведений основной и контрольной групп с оценкой значимости факторов риска развития ОДЭ приведен в Таблице 3.

Таблица 3 - Анамнестические факторы в группах исследования

Наименование признака	Группы наблюдения				ОШ	95% ДИ	p-уровень
	Дети с ОДЭ, n=75		Группа контроля №1, n=40				
	абс.	%	абс.	%			
Отягощенный анамнез	51	68,0	38	95,0	0,11	0,03-0,50	p< 0,001
Отягощенный перинатальный период	27	36,0	27	67,5	0,27	0,12-0,61	p= 0,002
Сопутствующая неврологическая патология:							
Всего	26	34,7	36	90,0	0,06	0,02-0,18	p< 0,001
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных	15	20	36	90,0	0,03	0,01-0,09	p< 0,001
Резидуально-органическая патология	7	9,3	13	32,5	0,21	0,08-0,59	p= 0,004
Синдром вегетативной дистонии	4	5,3	6	15	0,31	0,08-1,21	p=0,093
Иммунологический анамнез							
Перенесенные детские инфекции: Болели	38	50,7	27	67,5	0,41	0,14-1,17	p=0,114
Возраст, лет (M±SD)	5,9±1,29		2,6±1,12		-	-	p< 0,010
Частые ОРЗ	17	22,6	4	10,0	2,63	0,82-8,47	p=0,129
Индивидуальный прививочный календарь	4	5,3	10	25,0	0,17	0,05-0,58	p= 0,005
Соматическая отягощенность							
Сопутствующая соматическая патология	33	44	25	62,5	0,47	0,22-1,04	0,078

ОДЭ – острый демиелинизирующий эпизод; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОРЗ – острые респираторные заболевания

Таким образом, представленные данные анамнеза жизни и состояния здоровья детей и подростков с ОДЭ продемонстрировали, что для них была

характерна незначительная соматическая и инфекционная отягощенность с двукратным преобладанием частоты ОРЗ. Спектр соматической и перенесенной инфекционной патологии был аналогичен в группах исследования: выявлено преобладание ветряной оспы в анамнезе (49% и 67,5% в основной и контрольной группах, соответственно) и заболеваний желудочно-кишечного тракта (21,3% и 28,6% в основной и контрольной группах, соответственно). Установлено более благополучное течение перинатального периода и «неврологического» фона в основной группе пациентов. Согласно проведенному статистическому анализу, изучаемые неблагоприятные факторы анамнеза имели обратную связь с вероятностью развития демиелинизирующего заболевания, поскольку чаще выявлялись среди здоровых детей группы контроля №1. Определено, что для больных с ОДЭ был характерен более поздний возраст возникновения детских экзантемных инфекций - $5,9 \pm 1,29$, в отличие от $2,6 \pm 1,12$ лет в группе контроля ($p < 0,01$). Семейные случаи демиелинизирующих заболеваний среди наблюдаемых пациентов не встречались.

3.3 Клиническая характеристика ОДЭ у детей

Наличие провоцирующих факторов в дебюте демиелинизирующего заболевания установлено в половине случаев - у 43 пациентов (57,3%). В качестве триггеров у большинства (35 детей - 81,4%) выступали острые инфекции, в основном неспецифические вирусные инфекции верхних дыхательных путей, развивавшиеся за 10-14 дней до возникновения симптомов заболевания. Десять пациентов (23,3%) связывали начало заболевания со стрессовым фактором — это были школьные или семейные конфликты, травматизация, смена условий жизни. У двух детей отмечалось сочетание инфекционного и стрессового триггеров дебюта.

Средний возраст пациентов со спровоцированным ОДЭ составил $10,7 \pm 0,6$ лет (медиана 12 лет), с неспровоцированным ОДЭ – $12,25 \pm 0,6$ лет (медиана 13 лет), $p = 0,07$ (таблица 4). Среди детей от 2 до 10 лет достоверно чаще выявлялись инфекционные триггерные факторы (в 90% случаев против 10% у старших детей, $p = 0,04$) и в три раза реже – стрессовые (68% против 32%, $p = 0,07$) (рисунок 2).

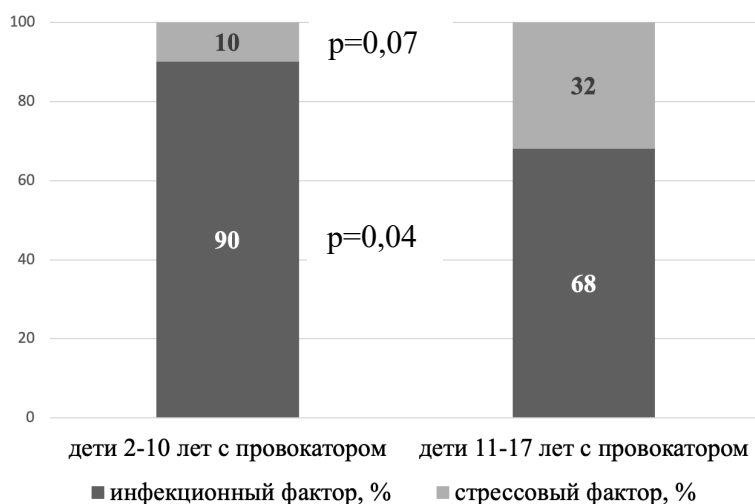


Рисунок 2 - Структура провоцирующего фактора у пациентов с ОДЭ в зависимости от возраста

Чаще спровоцированный дебют наблюдался у мальчиков - 20 человек (69%), у девочек – в 50% (23 пациентки, $p=0,15$), без статистических различий (Таблица 4).

Таблица 4 - Провоцирующий фактор у детей с ОДЭ в зависимости от половозрастных характеристик

Признаки	Пациенты с провоцирующим фактором, $n=43$ (57,3%)	Пациенты без провоцирующего фактора, $n=32$ (42,7%)	p-уровень
Средний возраст, лет (M±m)	10,7±0,6	12,25±0,6	$p=0,07$
2-10 лет, абс. (%)	19 (44,2%)	9 (28,1%)	$p=0,23$
11-17 лет, абс. (%)	24 (55,8%)	23 (71,9%)	
девочки/мальчики, абс.	23/20	23/9	$p=0,15$

Продромальные симптомы, предшествовавшие за 14-21 дней дебюту неврологических проявлений демиелинизирующего заболевания, у половины пациентов (50,7%) характеризовались неспецифическим болевым синдромом: на головную боль жаловались 17 детей (22,7%), на боли в конечностях, спине - 21 пациент (28%). Тошноту и рвоту отмечали двое детей. Больные, у которых ОДЭ был спровоцирован инфекционным заболеванием, демонстрировали

соответствующие симптомы. Так, жалобы на слабость и миалгии предъявлял 21 (28%) ребенок, субфебрильную лихорадку имели 28 (37,3%) обследованных, катаральные явления отмечались у каждого третьего ребенка, лимфаденопатия регистрировалась у 11 (14,7%) пациентов (Таблица 5).

Таблица 5 - Симптомы продромального периода при ОДЭ

Наименование симптома	Частота встречаемости, %*
Субфебрильная температура	37,3
Катаральный синдром	33,7
Боли в конечностях и спине	28,0
Слабость	28,0
Головная боль	22,7
Лимфаденопатия	14,7
Тошнота и рвота	2,7

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания синдромов у участников исследования

Особое внимание при анализе клинической картины острого демиелинизирующего эпизода было уделено синдрому энцефалопатии, которые были выявлены у 5 детей (6,7%) и характеризовались снижением уровня сознания до сопора у одного ребенка, до легкого оглушения - у троих детей, и у одного пациента отмечались признаки дисфункции психо-эмоциональной сферы: выраженная сенситивность, раздражительность и утомляемость.

Клиническое обследование детей с ОДЭ показало, что ведущим синдромом являлось очаговое поражение нервной системы. Структура очагового поражения ЦНС представлена в Таблице 6.

Таблица 6 - Основные неврологические синдромы у детей с ОДЭ

Клинический синдром	Абсолютное число больных (% к общему числу больных*) n=75	Возраст, лет, M±m	Соотношение по возрасту, 2-10 л./11-17 л. (p-уровень)	Соотношение по полу, м/д (p-уровень)
Оптический неврит	36 (48,0%)	11,2±0,6	15/21 (p=0,48)	9/27 (p=0,03)
Поражение ствола головного мозга	14 (18,7%)	12,4±0,9	3/11 (p=0,23)	8/6 (p=0,14)
Мозжечковые нарушения	13 (17,3%)	11,5±1,1	4/9 (p=0,76)	6/7 (p=0,55)
Поперечный миелит	15 (20,0%)	11,3±0,8	5/10 (p=0,77)	5/10 (p=0,77)
Пирамидные нарушения	13 (17,3%)	10,7±1,1	5/8 (p=0,92)	7/6 (p=0,23)
Чувствительные нарушения	4 (5,3%)	11,8±1,4	1/3 (p=0,60)	3/1 (p=0,13)
Энцефалопатия	5 (6,7%)	9,4±1,9	4/1 (p=0,28)	2/3 (p=0,95)

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания синдромов у участников исследования

Изучение сочетания неврологических симптомов у больных с ОДЭ показало, что моносимптомный дебют преобладал над полисимптомным. Клинические признаки поражения одного очага в нервной системе имели большинство пациентов (60 больных, 80%), двух и более очагов – 15 детей (20%). В возрастном аспекте группы исследуемых пациентов при этих вариантах дебюта были сопоставимы. Так, средний возраст пациентов с моносимптомным поражением составил 11,40±3,8 лет (медиана 12 лет), а с полисимптомным – 11,07±3,4 лет (медиана 12 лет), p=0,61. Как среди девочек (38 человек, 82,6%), так и среди мальчиков (22 ребенка, 75,9%) преобладало моносимптомное начало ОДЭ (p=0,55).

Наличие провоцирующего фактора было достоверно ассоциировано с развитием полисимптомной клинической картины: 80% (n=12) полисимптомных больных указывали на наличие триггера в развитии заболевания (против 51,7% в моносимптомной группе, p=0,04, V=0,23).

Структура клинических проявлений моно- и полисимптомного ОДЭ представлена в Таблице 7. Установлено, что оптический неврит был наиболее частым проявлением моносимптомной картины болезни – у 53,3%, что было в 2

раза чаще, чем при полисимптомном дебюте – 26,7%, но без достоверных различий ($p=0,09$).

Таблица 7 - Основные клинические синдромы у больных с моно- и полисимптомным ОДЭ

Синдром	Группы наблюдения				p-уровень	V-критерий, сила связи
	Моносимптомный ОДЭ, n=60		Полисимптомный ОДЭ, n=15			
	абс.	%	абс.	%*		
Оптический неврит	32	53,3	4	26,7	$p=0,09$	-
Поражение ствола головного мозга	7	11,7	7	46,7	$p=0,005$	0,36, средняя
Мозжечковые нарушения	5	8,3	8	53,3	$p<0,01$	0,43, отн. сильная
Поперечный миелит	12	20,0	3	20,0	$p=0,70$	-
Пирамидные нарушения	3	5,0	10	66,7	$p<0,01$	0,65, сильная
Чувствительные нарушения	1	1,7	3	20,0	$p=0,02$	0,33, средняя

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания синдромов у участников исследования

Пирамидные, мозжечковые, ствольные и сенсорные нарушения достоверно чаще встречались при полисимптомном варианте ОДЭ. У большинства пациентов этой группы (11 - 73,3%) отмечалось сочетание 2 фокусов поражения нервной системы, трое больных имели сочетанное поражение трех областей, и у одного - обнаружено полифокальное поражение с вовлечением четырех функциональных систем ЦНС.

Наиболее часто демиелинизирующее заболевание в группе исследования начиналось с симптомов оптического неврита - 36 пациентов (48%) (рисунок 3).

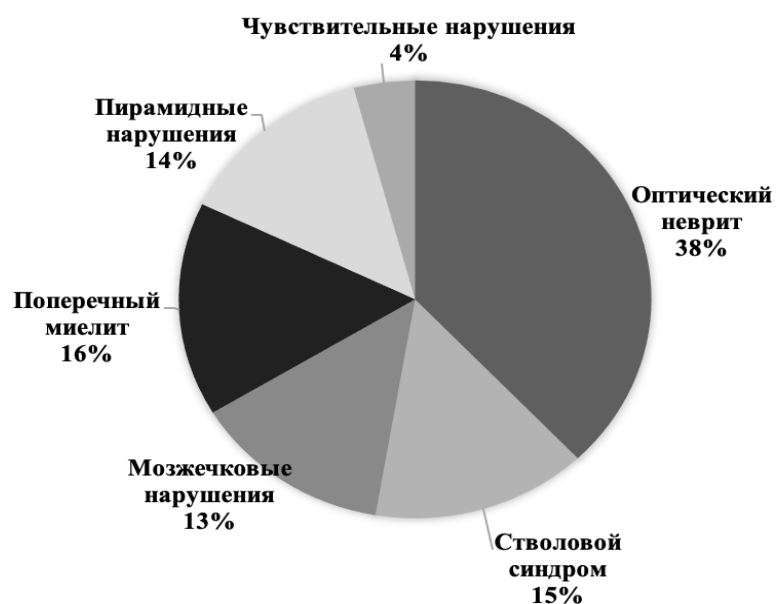


Рисунок 3 – Клинические фенотипы ОДЭ

Средний возраст больных с оптическим невритом (ОН) составил $11,2 \pm 3,7$ лет (медиана 12 лет). Среди детей до 10 лет начало заболевания с симптомов неврита зрительного нерва имели 15 участников (53%), в подростковой группе – 21 ребенок (44,7%), что достоверно не отличалось от возраста дебюта при других проявлениях болезни, $p=0,48$ (Таблица 6).

Количество девочек с оптическим невритом значительно превышало число мальчиков, и гендерное соотношение в этой группе статистически отличалось от пациентов с другими проявлениями дебюта. Так, девочек с оптическим невритом было 27 (58,7%), а мальчиков в 3 раза меньше - 9 (31%), $p=0,03$, что говорит о средней силы предикции женского пола к симптомам оптического неврита ($V=0,27$) в дебюте острого демиелинизирующего эпизода.

Наличие провоцирующего фактора установлено у 16 (44,4%) детей. Сравнивая группу больных оптическим невритом по частоте выявления провоцирующего фактора с пациентами, имевшими другие симптомы в дебюте ОДЭ, мы установили обратную связь между этими показателями: неврит 2 пары черепных нервов достоверно чаще развивался без провоцирующих факторов ($p=0,03$) (рисунок 4).

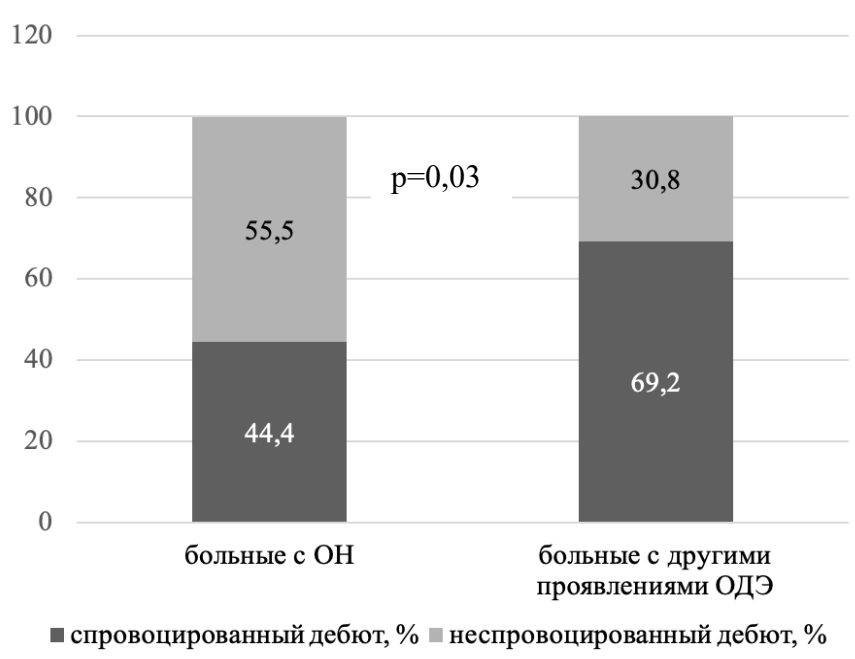


Рисунок 4 – Роль провоцирующего фактора у больных оптическим невритом (ОН) и другими проявлениями ОДЭ (* $p=0,03$)

У всех детей с оптическим невритом отмечалось подострое начало заболевания с жалобами на снижение остроты зрения в течение нескольких дней. У 39% пациентов ($n=14$) присутствовала боль при движении глазных яблок. Болевой синдром отмечали 13 девочек с оптическим невритом и 1 мальчик ($p=0,06$). У детей младшего возраста периорбитальная боль отмечалась в 5 случаях, у подростков - в 9 случаях ($p=0,73$).

При офтальмологическом осмотре снижение остроты зрения было установлено у всех заболевших в широком диапазоне со средним значением $0,19 \pm 0,03$. Первая степень снижения зрения ($0,7-0,4$) отмечалась у 6 детей (16,7%), вторая степень ($0,3-0,1$) – у 13 пациентов (36,1%), третья степень ($0,09-0,05$) – у 3 обследованных (8,3%), четвертая степень или слепота ($0,04-0$) – у 14 больных (38,9%) (рисунок 5). Таким образом, снижение зрительной функции у половины пациентов с оптическим невритом было тяжелым.

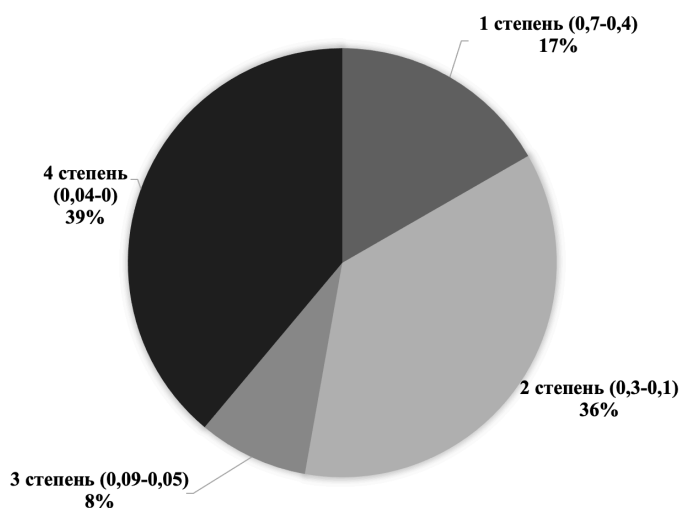


Рисунок 5 – Степени снижения остроты зрения при оптическом неврите

Не было выявлено зависимости между снижением остроты зрения и половозрастной характеристикой пациентов. Среднее значение остроты зрения в группе мальчиков составило $0,25 \pm 0,08$, в группе девочек - $0,18 \pm 0,02$ ($p=0,59$). У детей младшей возрастной группы этот показатель составил $0,19 \pm 0,05$, аналогичный показатель отмечен в старшей группе пациентов - $0,2 \pm 0,05$ ($p=0,65$).

Исследование полей зрения выявило сужение по периферии или центральные скотомы у шестерых обследованных детей. При офтальмоскопии у 15 пациентов (41,7%) отмечались признаки отека диска зрительного нерва в виде его гиперемии и ступёванности границ. Отек диска зрительного нерва достоверно чаще наблюдался среди детей младшей возрастной группы - у 12 детей до 10 лет и лишь у трех больных старше 11 лет ($p < 0,01$). Это указывает на то, что у маленьких детей доминировал папиллит, а у подростков чаще встречалось поражение интраорбитального отдела зрительного нерва, т.е. ретробульбарный неврит, эти ассоциации имели относительно сильную связь ($V=0,44$).

У 14 детей с оптическим невритом (38,9%) имело место двустороннее поражение второй пары черепных нервов. При этом показатель снижения остроты зрения в этой группе ($0,16 \pm 0,04$) статистически не отличался от значения с односторонним поражением ($0,22 \pm 0,05$, $p=0,99$). Билатеральные оптические невриты чаще встречались в младшей возрастной группе (9 детей, 60%), а в группе подростков - в 3 раза реже (23,8%), эти отличия были статистически значимы

($p=0,04$). Это означает, что пациенты младшего возраста более склонны к формированию двустороннего поражения зрительных нервов ($V=0,27$).

С учетом вышеописанных клинических проявлений, нарушение зрительной функции у пациентов с оптическими невритами, оцененное по шкале FS, составляло в среднем $3,8 \pm 0,2$ балла (медиана 3,5 балла) (Таблица 8).

Таблица 8 - Степень выраженности неврологического дефицита при основных клинических синдромах ОДЭ по Шкале Функциональных Систем (FS)

Наименование синдрома	Средний балл по FS, M \pm SD	Медиана баллов по FS
Оптический неврит	3,8 \pm 1,4	3,5 (3;5)
Поражение ствола головного мозга	1,9 \pm 0,9	2,0 (1;3)
Мозжечковые нарушения	1,9 \pm 0,6	2,0 (2;2)
Поперечный миелит	4,3 \pm 1,9	4,0 (3;5)
Пирамидные нарушения	2,5 \pm 0,9	3,0 (2;3)
Чувствительные нарушения	1,5 \pm 0,6	1,5 (1;2)

Итак, при моносимптомном дебюте преобладал оптический неврит. Больные с оптическим невритом имели особенности, отличающие их от других вариантов клинических синдромов при ОДЭ. Среди них достоверно преобладали девочки (3:1) и отсутствовала связь с провоцирующим фактором. Болевой синдром не был облигатным признаком оптического неврита – выявлялся у 39% пациентов. Снижение зрительной функции у половины пациентов с оптическим невритом было тяжелым – 38,9% имели четвертую степень тяжести. Выявлены отличительные черты, характеризующие оптический неврит в младшей возрастной группе: для детей до 10 лет типичным было развитие двустороннего поражения зрительных нервов с признаками папиллита.

Поражение ствола головного мозга наблюдалось у 14 пациентов (18,7%) с ОДЭ (Таблица 6). Средний возраст составил $12,4 \pm 3,3$ лет (медиана 13 лет). Среди детей до 10 лет дебют со стволовой симптоматики имели только трое больных (10,7%), а среди подростков в 2 раза больше - 11 больных (23,4%, $p=0,23$). Мальчики имели поражение ствола в 8 случаях (27,6%), а девочки в 2 раза реже – в 6 случаях (13%, $p=0,14$). Наличие провоцирующего фактора отмечалось у 10

пациентов и статистически не отличалось от количества спровоцированных дебютов с другими проявлениями ($p=0,37$).

Стволовая симптоматика была представлена следующими симптомами: нистагм и вестибулопатия регистрировались у 5 пациентов (35,7%), периферический прозопарез – у 5 детей (35,7%), слабость глазодвигательных мышц с косоглазием и диплопией у троих пациентов (21,4%), невралгия тройничного нерва и гипестезия лица у троих детей (21,4%), бульбарный синдром имели трое пациентов (21,4%) и у одного ребенка отмечалась межъядерная офтальмоплегия вследствие поражения медиального продольного пучка (7,1%). Топографически наиболее часто (92,9%) стволовые патологические симптомы развивались на уровне моста с вовлечением в процесс V, VII, VIII пар черепных нервов. У троих пациентов было сочетание 2 и более проявлений поражения стволовых структур. Степень выраженности стволовых симптомов по FS составила $1,9\pm 0,2$ балла.

Следующим вариантом очаговой церебральной патологии у детей с ОДЭ было поражение мозжечка, оно зарегистрировано у 13 исследуемых (17,3%) (Таблица 6). Средний возраст дебюта мозжечковой симптоматики составил $11,5\pm 3,9$ лет (медиана 12 лет). Из числа пациентов до 10 лет начало заболевания с мозжечковой атаксии отмечалось у 4 детей (14,2%), а среди подростков – у 9 детей (19,1%), $p=0,76$. Среди мальчиков поражение мозжечка было представлено в 6 случаях (20,7%), в группе девочек – в 7 (15,2%, $p=0,55$). Наличие провоцирующего фактора отмечалось у 9 пациентов и статистически не отличалось от количества спровоцированных дебютов с другими проявлениями ($p=0,38$). Расстройства координации проявлялись чаще динамической атаксией – у 6 пациентов (42,9%), статическая атаксия наблюдалась у 3 детей (21,4%), сочетание - в 4 случаях (30,8%). Тяжесть мозжечковой симптоматики была оценена в $1,9\pm 0,2$ балла по шкале FS.

В основной группе исследования было 15 пациентов (20%), у которых диагностирован синдром поперечного миелита (ПМ) (Таблица 6). Средний возраст больных этой группы составил $11,3\pm 2,3$ лет (медиана 12 лет). В кругу пациентов младшей возрастной группы миелит выявлен у 5 детей (17,9%), чаще - в старшей группе – у 10 человек (21,3%, $p=0,77$). Мальчики имели поражение спинного мозга

в 5 случаях (17,2%), а девочки – в 10 случаях (21,3%), $p=0,77$. Присутствие провоцирующего фактора отмечалось у 11 пациентов и статистически не отличалось от числа спровоцированных дебютов с другими проявлениями ($p=0,24$). В Таблице 9 представлены основные клинические проявления поперечного миелита.

Таблица 9 - Основные клинические проявления поперечного миелита

Наименование признака	Частота встречаемости, n=15	
	абс.	%
Болевой синдром	4	26,7%
Двигательные нарушения:	15	100,0%
- нижний парапарез	5	33,3%
- верхний монопарез	5	33,3%
- тетрапарез	4	26,7%
- гемипарез	1	6,7%
Чувствительные нарушения	8	53,3%
Тазовые нарушения	8	53,3%
Полный/частичный миелит	8/7	53,3/46,7%
Высокая/низкая локализация	10/5	66,7/33,3%

Болевой синдром сопутствовал клинике поперечного миелита в 26,7% (4 пациента) и был локализован в спине и конечностях, у троих больных боль предшествовала возникновению основных клинических проявлений. У большинства (12 пациентов, 80%) дебют миелита характеризовался двигательной симптоматикой, с чувствительных расстройств ПМ начался у 2 детей (13,3%), и в одном случае заболевание началось с тазовых нарушений (6,7%). Клинику полного поперечного миелита с симметричным распределением симптомов имели большинство - 8 больных (53,3%), оставшаяся часть пациентов демонстрировала картину с латерализацией сенсорных и (или) двигательных расстройств. Высокая локализация клинического очага в спинном мозге с заинтересованностью верхних конечностей наблюдалась чаще - у десяти больных (66,7%), в то же время в 2 раза реже - пятеро пациентов (33,3%) имели миелит грудного уровня.

Двигательные нарушения при миелите встречались у всех больных, доминирующими проявлениями были центральные нижние парапарезы и верхние смешанные монопарезы, реже встречались тетрапарезы, у одного больного был

центральный гемипарез. У половины детей с поперечным миелитом двигательные расстройства были квалифицированы как умеренные и выраженные (в 3 и 2 баллов по шкале оценки мышечной силы). Пациенты с легким нарушением двигательной функции, в основном, имели верхние монопарезы.

Сенсорные и тазовые нарушения сопутствовали двигательной симптоматике в 8 случаях (53,3%). Чувствительные расстройства чаще были представлены спинальными проводниковыми нарушениями со снижением тактильной и болевой чувствительности. Тазовые нарушения носили центральный характер и характеризовались задержкой мочи и кала или императивными позывами у семи пациентов, у одного ребенка было истинное недержание мочи.

Только трое пациентов (20%) имели моносимптоматику - пирамидный синдром, в остальных случаях наблюдалась комбинация патологических спинальных синдромов: у четверых детей миелопатия проявлялась триадой расстройств - двигательных, сенсорных и тазовых; такие же по численности группы имели сочетание двигательного дефицита только с тазовыми или только с чувствительными нарушениями. Такое сочетание отразилось на общем показателе тяжести неврологических проявлений миелита: общий балл по FS был самым высоким среди пациентов с ОДЭ ($4,3 \pm 0,5$ балла), поскольку стал результатом суммы по пирамидной, сенсорной и тазовой функциям.

Среди группы исследования дебют демиелинизирующего заболевания с пирамидной симптоматикой и чувствительных нарушений наблюдался и вне связи с миелитом или миелопатией. Так, поражение центрального мотонейрона отмечалось у 13 пациентов (17,3%) (Таблица 6). Средний возраст больных составил $10,7 \pm 3,8$ лет. Из числа детей до 10 лет пирамидный синдром имели 5 больных (17,9%), среди подростков – 8 пациентов (17%), $p=0,92$. Мальчики имели двигательные нарушения в 7 случаях (24,1%), а девочки – в 6 случаях (13%), $p=0,23$. Триггерный фактор развития пирамидных проявлений установлен у 9 больных ($p=0,38$) при сопоставлении с провоцированными дебютами другой симптоматики.

Поражение пирамидных путей у пациентов с демиелинизирующими эпизодами, в основном, проявлялось гемипарезами, и лишь у двоих пациентов

выявлялся тетрапарез. У большинства детей ($n=8$, 61,5%) отмечалась умеренная степень парезов, у остальных – легкая степень, средний балл по FS составил $2,5 \pm 0,2$ балла.

Чувствительные нарушения были обнаружены у четырех (5,3%) пациентов: 3 мальчика и 1 девочки (Таблица 6). Средний возраст больных с сенсорными нарушениями - $11,8 \pm 2,9$ лет (медиана 12 лет). У всех пациентов отмечалась болевая гипестезия по церебральному проводниковому типу. Степень выраженности сенсорной симптоматики по FS была наименьшей среди всех детей с ОДЭ ($1,5 \pm 0,3$ балла).

Общая тяжесть неврологического дефицита у пациентов с ОДЭ была оценена по шкале EDSS (Приложение 3). Средний показатель инвалидизации отражал общую легкую степень тяжести неврологических проявлений у детей с ОДЭ, он составил $2,6 \pm 0,1$ балла (медиана 2,5 балла). Действительно, половина пациентов имели показатель EDSS от 1,0 до 2,5 баллов (40 – 53,3%). Однако у 37,3% больных была умеренная степень тяжести неврологического статуса с EDSS=3-3,5 балла, а у каждого десятого – тяжелые нарушения (EDSS=4-5 баллов) (рисунок 6).

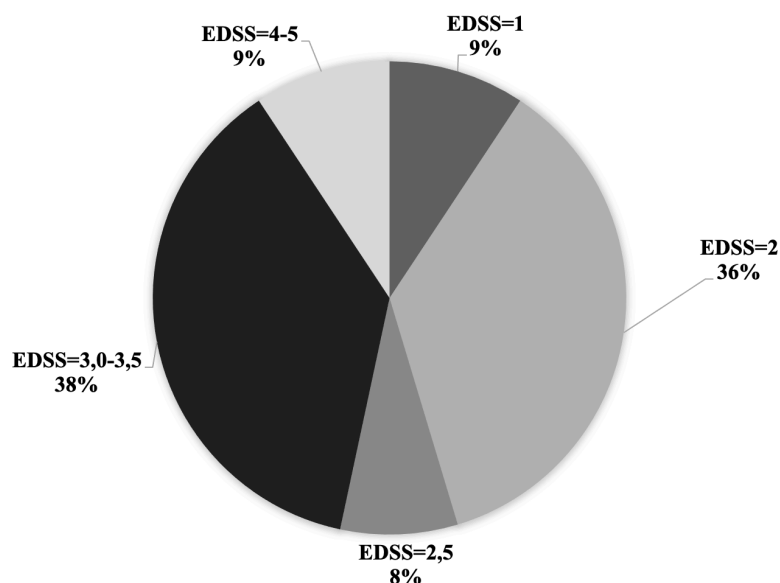


Рисунок 6 - Показатели шкалы EDSS у пациентов с ОДЭ

Корреляционный анализ показал существование достоверных прямых сильных ассоциаций общего показателя инвалидизации EDSS со степенью выраженности неврологических дисфункций по FS при оптическом неврите

($p=0,81$, $p<0,05$), поражении ствола мозга ($p=0,87$, $p<0,05$), пирамидном синдроме ($p=0,65$, $p<0,05$), поперечном миелите ($p=0,58$, $p<0,05$), то есть общая инвалидизация пациентов формировалась за счет этих проявлений и не зависела от мозжечковых и сенсорных расстройств.

Пол пациентов и возраст на момент начала заболевания не повлияли на степень инвалидизации. Так, у младших детей показатель EDSS составил $2,7\pm 0,2$ балла (медиана 3 балла), у подростков – $2,5\pm 0,1$ (медиана 2,5 балла), $p=0,43$. У девочек EDSS был $2,7\pm 0,1$ балла (медиана 2,75), а мальчиков – $2,5\pm 0,2$ балла (медиана 2,0), $p=0,41$.

Пациенты с полисимптомным вариантом ОДЭ были достоверно более инвалидизированы - их показатель EDSS составил $3,3\pm 0,2$ балла (медиана 3,5 балла) - по сравнению с моносимптомным дебютом демиелинизирующего заболевания (EDSS= $2,4\pm 0,1$, медиана 2 балла), $p=0,0007$.

Наиболее тяжелое состояние отмечалось у больных с двигательными нарушениями (пирамидным синдромом и поперечным миелитом), их показатель инвалидизации был достоверно самым высоким (по $3,1\pm 0,2$ балла, медиана EDSS при пирамидном синдроме составила 3,5 балла, при миелите – 3 балла) (Таблица 10).

Таблица 10 - Показатель EDSS при разных вариантах дебюта ОДЭ

Наименование синдрома	Средний балл по EDSS, $M\pm m$	p-уровень*
Оптический неврит	$2,7\pm 0,1$	$p=0,51$
Поражение ствола головного мозга	$2,3\pm 0,3$	$p=0,23$
Мозжечковые нарушения	$2,8\pm 0,3$	$p=0,50$
Поперечный миелит	$3,1\pm 0,2$	$p=0,02$
Пирамидные нарушения	$3,1\pm 0,2$	$p=0,02$
Чувствительные нарушения	$2,9\pm 0,5$	$p=0,60$

*При сравнении баллов EDSS с наличием симптома и без него

Обобщив клинические данные в группе исследования ОДЭ, были получены следующие результаты. Демиелинизирующие заболевания у детей дебютировали в возрасте $11,4\pm 3,7$ лет. Чаще всего первые симптомы возникали в старшем

школьном возрасте 12-17 лет. Среди пациентов с истинно «детским» дебютом (до 10 лет) выявлялись все неврологические синдромы, представленные в общей группе, с преобладанием оптического неврита (23,6%), поперечного миелита и пирамидных расстройств (по 17,9%). Установлена достоверная роль инфекций в качестве провоцирующего фактора развития демиелинизирующего заболевания у детей младше 10 лет (64,3%). У больных старшего возраста (11-17 лет) в 2 раза чаще в клинике ОДЭ доминировали оптические невриты (44,7%), реже наблюдались стволовые расстройства (23,4%) и поперечный миелит (21,3%). Сравнив частоту встречаемости основных неврологических синдромов в указанных возрастных группах, статистически значимые отличия не обнаружены.

В наблюдаемой группе пациентов девочки преобладали в полтора раза, при этом доминирование женского пола отмечалось как в младшей, так и в старшей возрастных группах, как при моно-, так и полисимптомном дебюте ОДЭ. Клинический анализ ОДЭ в зависимости от пола показал, что девочки в 1,89 раз чаще переносили оптический неврит (58,7%), по сравнению с другими проявлениями ОДЭ. Каждая пятая из обследованных девочек имела поперечный миелит (21,7%), каждая седьмая – атаксию (15,2%). У мальчиков наиболее часто в патологический процесс были также вовлечены зрительные нервы (31%), ствол головного мозга (27,6%) и пирамидные пути (24,1%).

У половины испытуемых ($n=43$, 57,3%) определены провоцирующие факторы, наиболее значимыми из которых являлись инфекции (81,4%) и стрессовые ситуации (23,3%). Установлено, что действие провокатора чаще приводило к развитию полисимптомного ОДЭ (80% против 51,7% случаев моносимптомного ОДЭ, $p=0,04$). Также показано, что неспецифические инфекции чаще выступают в роли провокатора для детей младшей возрастной группы (64,3% против 36,2% случаев у старших детей, $p=0,04$). Не выявлено связи триггерного фактора с полом и разными клиническими проявлениями дебюта заболевания. Доказано отсутствие влияния провоцирующего фактора на развитие оптического неврита у детей ($p=0,03$).

Семиология ОДЭ в целом, ранжированная по мере убывания частоты симптомов, была представлена невритами зрительного нерва (48%), поперечным миелитом (20%), поражением ствола головного мозга (18,7%), двигательными и мозжечковыми расстройствами (по 17,3%), а также сенсорными нарушениями (5,3%) и признаками энцефалопатии (6,7%).

Наиболее характерным для ОДЭ был моносимптомный дебют (80%), проявлявшийся, главным образом, клиникой неврита зрительного нерва (53,3%) и имевший отличительные черты для младшей возрастной группы – доминирование клиники папиллита, в 3 раза чаще развитие двустороннего поражения (38,9%), чем в группе детей 11-17 лет. В структуре полисимптомной картины доминировали стволовые (46,7%), двигательные (66,7%) и координаторные нарушения (53,3%). Среди стволовых симптомов наибольшее клиническое значение имели симптомы поражения мостового уровня. Поперечный миелит характеризовался чаще поражением шейного уровня спинного мозга. Мозжечковые расстройства были преимущественно представлены динамической атаксией.

Выраженность неврологических расстройств у пациентов в дебюте демиелинизирующего заболевания по шкале EDSS составила $2,6 \pm 0,1$ балла. Общая тяжесть состояния была детерминирована зрительной, стволовой, пирамидной симптоматикой и не зависела от координаторных и чувствительных расстройств, не выявлено и поло-возрастных корреляций. Наибольшую инвалидизацию демонстрировали больные с двигательными расстройствами ($3,1 \pm 0,2$ балла) и полисимптомным вариантом клинической картины ОДЭ ($3,3 \pm 0,2$ балла).

3.4 Особенности изменений магнитно-резонансной томографии центральной нервной системы у детей с острым демиелинизирующим эпизодом и клиничко-нейровизуализационные связи

3.4.1 Общая характеристика результатов МРТ центральной нервной системы у детей с ОДЭ

Были проанализированы результаты нейровизуализации с помощью магнитно-резонансной томографии головного и/или спинного мозга больных с

острым демиелинизирующим эпизодом в детском возрасте. У большинства пациентов (n=51, 68%) были выявлены фокальные изменения в белом и/или сером веществе головного мозга, трактуемые как очаги демиелинизации. У 18 обследованных картина МРТ ЦНС не имела отклонений от нормы (24%).

У большинства пациентов были обнаружены очаги в перивентрикулярной области (33 случая - 64,7%), из них у 13 - очаги длинной осью были направлены перпендикулярно волокнам мозолистого тела (рисунок 7).



Рисунок 7 - Локализация очагов на МРТ головного и спинного мозга при ОДЭ, n (общее количество обследованных с выявленной патологией n=57).

Паравентрикулярная локализация церебральных очагов была выявлена у 43,1% (n=22). У 1/3 пациентов (33,3%, n=17) изменения были обнаружены в области мозолистого тела. Частой локализацией очагов были субкортикальные зоны - в 23 случаях (45,1%), реже выявлялись юкстакортикальные очаги - в 9 (17,6%) и в единичных случаях очаги визуализировались в коре головного мозга - у 3 пациентов (2,9%). Часто выявлялась субтенториальная локализация очагов: фокусы демиелинизации в стволе головного мозга отмечены у 1/2 пациентов (27 больных - 52,9%), в мозжечке и его ножках - у 16 детей (31,4%). Достаточно редкой локализацией патологических очагов была область подкорковых ядер - 12 (23,5%) и внутренней капсулы - трое обследованных больных (5,9%). Поражение зрительных нервов было описано у 8 пациентов (15,7%), вероятно, это было обусловлено отсутствием прицельного МРТ-исследования зрительных нервов.

Из 23 пациентов, которым проводилась МРТ спинного мозга, часто выявлялись патологические очаги демиелинизации, описываемые как признаки миелопатии (16 случаев - 69,6%). Шейная локализация очагов несущественно преобладала над грудной (6 случаев против 4), у шести оставшихся пациентов очаги визуализировались как в шейном, так и в грудном отделах спинного мозга. Протяженность очагов у 9 пациентов не превышала двух сегментов спинного мозга, в то время как у семи больных отмечался феномен «продольного» поперечного миелита, захватывающий 3 и более сегмента, а у одного из последних было выявлено диффузное воспалительное поражение без четкого фокального рисунка.

Найденные очаговые изменения МРТ головного мозга характеризовались следующими параметрами (Таблица 11). В основном это были гиперинтенсивные на T2- и FLAIR-изображениях очаги, однако у 7 пациентов отмечались и T1-гипоинтенсивные фокусы. Очаги чаще имели четкий контур у 35 (68,6%) обследованных детей, а облаковидные, размытые, нечеткие границы очагов были представлены в 2 раза реже - у 16 детей (31,4%). Основная масса очагов характеризовалась средними размерами (от 5 до 20 мм), однако у 10 пациентов (19,6%) были выявлены крупные фокусы, превышавшие 20 мм по одному из радиусов.

Двадцати семи пациентам (36%) вводилось контрастное вещество на основе гадолиния для оценки степени активности воспалительного процесса, и почти у половины - у одиннадцати (42,3%) из них - были обнаружены признаки накопления контраста (Gd+) очагами демиелинизации, а в 10 случаях в структурах ЦНС отмечалось одновременное присутствие контрастируемых и неконтрастируемых очагов.

Объем очагового поражения головного и спинного мозга был оценен следующим образом. При МРТ-исследовании доминировал (78,4%) многоочаговый демиелинизирующий процесс, единичные очаги имели 11 пациентов (21,6%). Анализ распространения очагов при полифокальном поражении показал, что МР-томограммы 21 пациента в дебюте ОДЭ (41,2%) имели

соответствие критериям диссеминации в пространстве (ДВП) по Barkhof (1997) (Приложение 4), а МР-томограммы 34 больных (66,7%) - критериям McDonald (2010) (Приложение 1), что отражает высокую чувствительность последних.

Таблица 11 - Данные МРТ головного мозга у детей с ОДЭ

МРТ-признаки	Частота регистрации патологических изменений, n=51	
	абс.	%*
Очаги демиелинизации на МРТ головного мозга	51	100%
Характеристики очагов на МРТ головного мозга		
Единичные (<5)	11	21,6%
Множественные (>6)	40	78,4%
ДВП, Barkhof (1997)	21	41,2%
ДВП, McDonald (2010)	34	66,7%
Только четкий контур очагов	35	68,6%
Перифокальный отек	16	31,4%
Крупные очаги более 20 мм	10	19,6%
Gd+	11	21,6%
T1-очаги	7	13,7%

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания признаков у участников исследования; ДВП – диссеминация в пространстве

3.4.2 Взаимосвязь клинических проявлений ОДЭ у детей с результатами нейровизуализации

Проанализированы особенности данных нейровизуализации при различных клинических проявлениях ОДЭ, они представлены в Таблицах 12 и 13.

У половины пациентов с оптическим невритом (n=18, 50%) отсутствовали признаки фокального поражения головного и (или) спинного мозга, либо выявлялись единичные T2-очаги (n=9, 25%), что было статистически значимо при сравнении с другими клиническими вариантами дебюта (p=0,001 и p=0,002, соответственно) (Таблица 12). Установлена средняя сила связи между нормальной картиной МРТ и оптическим невритом у больных (V=0,371) и связь относительно высокой силы между оптическим невритом и наличием единичных очагов по данным МРТ головного мозга (V=0,461).

Таблица 12 - Данные МРТ головного и спинного мозга у детей с ОДЭ
в зависимости от клинических проявлений

МРТ-признаки	Клинические синдромы					
	Оптический неврит, n=36		Синдром поражения ствола, n=14		Мозжечковый синдром, n=13	
	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*
Нормальная МР-картина головного мозга	18**	50,0%	0	0,0%	0	0,0%
Характеристики очагов головного мозга, % от патологических изменений						
Единичные (<5)	9**	50,0%	1	7,1%	0	0,0%
Множественные (>6)	9	50,0%	13	92,9%	13	100,0%
ДВП, Barkhof (1997)	3**	16,7%	8	57,7%	6	46,2%
ДВП, McDonald (2010)	9	50,0%	11	78,6%	12**	7,7%
Только четкий контур очагов	12	66,7%	10	71,4%	9	69,2%
Перифокальный отек	6	33,3%	3	21,4%	4	30,8%
Крупные очаги более 20 мм	2	11,1%	3	21,4%	3	23,1%
Gd+	5	27,8%	2	14,3%	4	30,8%
T1-очаги	2	11,1%	1	7,1%	2	15,4%
Локализация очагов, % от патологических изменений						
Перивентрикулярные области	8**	44,4%	12	85,7%	10	77,0%
Перпендикулярные мозолистому телу	3	16,7%	4	28,6%	4	30,8%
Субкортикальные области	7	38,9%	5	35,7%	7	53,8%
Юкстакортикальные зоны	3	16,7%	3	21,4%	3	23,1%
Кора	1	5,6%	1	7,1%	1	7,7%
Паравентрикулярные области	9	50,0%	3	21,4%	5	3,5%
Ствол	6**	33,3%	10	71,4%	9	69,2%
Мозжечок	3	16,7%	5	35,7%	9**	69,2%
Мозолистое тело	3	16,7%	6	42,9%	4	30,8%
Внутренняя капсула	1	5,6%	1	7,1%	1	7,7%
Зрительные нервы	7**	38,9%	0	0,0%	1	7,7%
Подкорковые ядра	3	16,7%	5	35,7%	7**	53,8%
Спинной мозг	1	5,6%	2	14,3%	0	0,0%

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания признаков у участников исследования

** - показатель, по которому пациент с указанным клиническим синдромом статистически отличается от больных с другими проявлениями ОДЭ с уровнем значимости $p < 0,05$

ДВП – диссеминация в пространстве

С учетом доминирования нормальной или малоочаговой нейровизуализационной картины, томограммы пациентов с оптическим невритом достоверно реже имели соответствие критериям диссеминации в пространстве

Barkhof (1997), $p=0,02$. В случае выявления очагов, их локализациями были не только изменения в области зрительных нервов ($n=7$), но и паравентрикулярные зоны ($n=9$), перивентрикулярные области ($n=8$), ствол головного мозга ($n=6$), юстакортикальные зоны ($n=3$), мозжечок ($n=3$), мозолистое тело ($n=3$), подкорковые ядра ($n=3$), спинной мозг ($n=2$), кора ($n=1$) и внутренняя капсула ($n=1$). Статистическая оценка значимости различий в локализации очагов демиелинизации у детей с оптическим невритом от других клинических вариантов дебюта показала, что очаги в зрительных нервах ожидаемо доминируют у пациентов с оптическим невритом ($p=0,002$) и связь между этими признаками относительно сильная ($V=0,471$), а перивентрикулярные и стволовые очаги, наоборот, значительно чаще встречались при других клинических синдромах ($p=0,03$ и $p=0,04$, соответственно). Большинство детей с оптическим невритом имели очаги с четким контуром, у 5 пациентов отмечалось накопление контраста очагами демиелинизации.

Среди больных с синдромом поражения ствола головного мозга патологические изменения МРТ выявлялись во всех случаях, нормальной картины МРТ отмечено не было (Таблица 12). Характерно было множественное поражение ЦНС, кроме 1 пациента с единственным субкортикальным очагом. Типичными локализациями очагов были: перивентрикулярное белое вещество ($n=12$), ствол ($n=10$), подкорковые ($n=5$), субкортикальные области ($n=5$), мозжечок ($n=5$) и мозолистое тело ($n=6$). В других зонах очаги встречались в единичных случаях, а зрительные нервы при поражении ствола были интактны. Большинство пациентов данной группы имели МР-признаки соответствия критериям диссеминации в пространстве по Barkhof (1997) и McDonald (2010), но при сопоставлении частоты случаев соответствия указанным критериям при поражении ствола и других клинических проявлениях достоверных различий не было выявлено ($p=0,15$ и $p=0,27$, соответственно).

У детей с мозжечковым синдромом по данным МРТ головного мозга определялись исключительно множественные очаги (Таблица 12). У двенадцати из них объем поражения соответствовал критериям диссеминации в пространстве по

McDonald (2010), что отличало эту категорию пациентов от больных с другими проявлениями дебюта ($p=0,04$). Очаги демиелинизации преимущественно располагались в перивентрикулярных, субкортикальных областях, в стволе головного мозга, подкорковых ядрах и мозжечке. Две последние локализации достоверно преобладали по сравнению с другими клиническими вариантами дебюта ($p=0,006$ и $p=0,001$, соответственно), а выявленные связи между этими показателями имели относительно высокую силу ($V=0,477$ и $V=0,418$, соответственно).

У больных с синдромом поперечного миелита клинические данные подтверждались наличием очага демиелинизации (миелопатии) при проведении МРТ спинного мозга (Таблица 13). Они выявлялись в шейном ($n=5$), грудном ($n=4$) или одновременно в этих двух отделах спинного мозга ($n=6$). Небольшие очаги длиной менее 2 сегментов имели 8 пациентов, продольный поперечный миелит с протяженными очагами обнаружены у 7 обследованных детей. Вместе с тем выявлено, что малые очаги имели склонность к латерализации в 5 случаях из восьми, в то время как длинные очаги чаще занимали весь поперечник спинного мозга (5 случаев из 7). Эти различия не были статистически значимы, однако сила связи длины очага и локализации на аксиальном срезе была средней степени выраженности ($V=0,339$; $p=0,31$).

У 9 пациентов с клиникой поперечного миелита визуализировались и фокальные изменения головного мозга (Таблица 13). У двух из них определялись единичные очаги, у семи – множественные. Среди последних все имели критерии диссеминации в пространстве по McDonald (2010). Наиболее часто очаги локализовались в перивентрикулярных ($n=7$), субкортикальных зонах ($n=6$) и в стволе головного мозга ($n=5$). Статистических различий в частотах выявления церебральных очагов при поперечном миелите, в отличие от других клинических синдромов, выявлено не было.

Таблица 13 - Данные МРТ головного и спинного мозга у детей с ОДЭ
в зависимости от клинических проявлений

МРТ-признаки	Клинические синдромы					
	Поперечный миелит, n=15		Пирамидный синдром, n=13		Сенсорные нарушения, n=4	
	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*
Нормальная МР-картина головного мозга	6	40,0%	0	0,0%	0	0,0%
Характеристики очагов головного мозга, % от патологических изменений						
Единичные (<5)	2	22,2%	1	7,7%	0	0,0%
Множественные (>6)	7	77,8%	12	92,3%	4	100,0%
ДВП, Barkhof (1997)	6	66,7%	6	46,2%	0	0,0%
ДВП, McDonald (2010)	7	77,8%	9	69,2%	3	75,0%
Только четкий контур очагов	7	77,8%	6	46,2%	2	50,0%
Перифокальный отек	2	22,2%	7**	53,8%	2	50,0%
Крупные очаги более 20 мм	2	22,2%	5	38,5%	1	25,0%
Gd+	1	11,1%	4	30,8%	0	0,0%
T1-очаги	2	22,2%	1	7,7%	1	25,0%
Локализация очагов, % от патологических изменений						
Перивентрикулярные области	7	77,8%	8	61,5%	4	100,0%
Перпендикулярные мозолистому телу	1	11,1%	1	7,7%	2	50,0%
Субкортикальные области	6	66,7%	7	53,8%	0	0,0%
Юкстакортикальные зоны	3	33,3%	2	15,4%	0	0,0%
Кора	1	11,1%	1	7,7%	0	0,0%
Паравентрикулярные области	3	33,3%	6	46,2%	3	75,0%
Ствол	5	55,6%	10	76,9%	3	75,0%
Мозжечок	1	11,1%	5	38,5%	1	25,0%
Мозолистое тело	4	44,4%	3	23,1%	2	50,0%
Внутренняя капсула	0	0,0%	2	15,4%	0	0,0%
Зрительные нервы	1	11,1%	1	7,7%	0	0,0%
Подкорковые ядра	1	11,1%	7**	53,8%	1	25,0%
Спинальный мозг	15	100,0%	0	0,0%	0	9,0%

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания признаков у участников исследования

** - показатель, по которому пациент с указанным клиническим синдромом статистически отличается от больных с другими проявлениями ОДЭ с уровнем значимости $p < 0,05$

ДВП – диссеминация в пространстве

Среди больных с пирамидным синдромом, у одного пациента были выявлены единичные очаги демиелинизации, у остальных – множественные (Таблица 13). Фокальные изменения визуализировались во всех изучаемых зонах с

преимущественным расположением в стволе головного мозга (n=10), перивентрикулярных (n=8), субкортикальных (n=7) и паравентрикулярных областях (n=6). Следует отметить, что частота выявления очагов в подкорковых ядрах достоверно чаще встречалась именно у пациентов с пирамидным синдромом ($p=0,006$) с относительно сильной связью между факторами ($V=0,418$). Еще одной отличительной нейрорадиологической особенностью пациентов, имевших пирамидную симптоматику, было то, что у них достоверно чаще выявлялись очаги с нечетким, размытым контуром ($V=0,283$; $p=0,04$).

В немногочисленной группе больных с сенсорными нарушениями при проведении МРТ головного мозга определялся множественный очаговый процесс, включавший пери- и паравентрикулярные, стволовые фокусы, а также очаги в мозолистом теле, мозжечке и подкорковых ядрах (Таблица 13). МР-томограммы трех пациентов отвечали требованиям McDonald (2010) о диссеминации очагов в пространстве.

Была сопоставлена картина МРТ у детей с моно- и полисимптомным вариантами дебюта ОДЭ (Таблица 14).

Установлено, что 18 пациентов (30%) с моносимптомным началом заболевания имели нормальную картину МРТ головного и спинного мозга, но у большинства (42 представителей этой группы - 70%) определялась та или иная степень демиелинизирующего поражения центральной нервной системы.

Среди детей с полисимптомным дебютом нормальные МР-томограммы вообще не встречались и у всех пациентов были выявлены очаги демиелинизации. Таким образом, обнаружена связь средней силы между полисимптомным вариантом дебюта ОДЭ и очаговыми изменениями демиелинизирующего характера на МР-томограммах головного и спинного мозга ($V=0,281$; $p=0,02$).

При сравнении локализации очагов демиелинизации при моно- и полисимптомном дебютах ОДЭ, было выявлено, что наиболее часто при моносимптомном дебюте очаги наблюдались в перивентрикулярных (n=22), паравентрикулярных (n=17), субкортикальных областях и стволе головного мозга (в обоих случаях n=16). При полисимптомном типе дебюта преобладающими

локализациями очагов были также перивентрикулярные области, ствол и, дополнительно, подкорковые ядра. Причем именно по поражению глубокого серого вещества группы моно- и полисимптомного дебюта статистически отличались между собой, выявлена сильная связь между наличием очагов в подкорковых ядрах и полисимптомным дебютом заболевания ($V=0,656$; $p=0,00001$).

Таблица 14 - МРТ центральной нервной системы при моно- и полисимптомном

ОДЭ

МРТ-признаки	Больные с моносимптомным ОДЭ, n=60, абс. (%*)	Больные с полисимптомным ОДЭ, n=15, абс. (%*)	p-уровень
Нормальная картина МРТ головного и спинного мозга	18 (30,0)	0	p=0,020
Нормальная картина МРТ головного мозга	24 (40,0)	0	p=0,002
Характеристика очагов головного мозга, % от патологических изменений			
Единичные (<5)	11 (30,6)	1 (6,7)	p=0,070
Множественные (>6)	25 (69,4)	14 (93,3)	
ДВП, Barkhof (1997)	15 (41,7)	6 (40,0)	p=0,910
ДВП, McDonald (2010)	22 (61,1)	12 (80,0)	p=0,190
Только четкий контур очагов	28 (77,8)	7 (46,7)	p=0,030
Перифокальный отек	8 (22,2)	8 (53,3)	
Крупные очаги более 20 мм	4 (11,1)	6 (40,0)	p=0,040
Gd+	7 (19,4)	4 (26,7)	p=0,600
T1-очаги	5 (13,9)	2 (13,3)	p=0,950
Локализация очагов, % от патологических изменений			
Перивентрикулярные области	22 (61,1)	11 (73,3)	p=0,410
Перпендикулярные мозолистому телу	11 (30,6)	2 (13,3)	p=0,240
Субкортикальные области	16 (44,4)	7 (46,7)	p=0,890
Юкстакортикальные зоны	5 (13,9)	4 (26,7)	p=0,280
Кора	2 (5,6)	1 (6,7)	p=0,880
Паравентрикулярные области	17 (47,2)	5 (33,3)	p=0,360
Ствол	16 (44,4)	11 (73,3)	p=0,070
Мозжечок	10 (27,8)	6 (40,0)	p=0,390
Мозолистое тело	13 (36,2)	4 (26,7)	p=0,510
Внутренняя капсула	1 (2,8)	2 (13,3)	p=0,140
Зрительные нервы	6 (16,7)	2 (13,3)	p=0,770
Подкорковые ядра	2 (5,6)	10 (66,7)	p<0,001
Спинальный мозг	13 (31,0)	3 (20,0)	p=0,230

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания признаков у участников исследования

ДВП – диссеминация в пространстве

Другим значимым МРТ-признаком отличия данных групп между собой была характеристика контуров очагов. Так, при моносимптомном дебюте значительно преобладали очаги с четкими контурами ($n=28$), тогда как при полисимптомной картине ОДЭ очаги с четкими и размытыми контурами встречались одинаково часто ($n=7$, $n=8$, соответственно). Эти данные имели средней силы статистическую взаимосвязь ($V=0,306$; $p=0,03$). Было установлено, что при полисимптомной клинической картине ОДЭ достоверно чаще встречались очаги крупного размера ($V=0,327$, $p=0,04$).

Установлено, что параметры МРТ ЦНС не влияли на показатель инвалидизации больных при ОДЭ, что подчеркивает значимость исключительно клинических критериев в оценке тяжести состояния больного с демиелинизирующим заболеванием. Так, уровни EDSS у пациентов с очаговым демиелинизирующим процессом и нормальной картиной МРТ ЦНС составили $2,5\pm 0,1$ баллов и $2,8\pm 0,1$ баллов соответственно, $p=0,15$. Не оказал влияния и объем очагового поражения: EDSS у больных с единичными и множественными очагами демиелинизации составил по $2,5\pm 0,2$ баллов (медиана в первом случае – 2 балла, во втором 2,5 балла), $p=0,85$.

Клинический пример

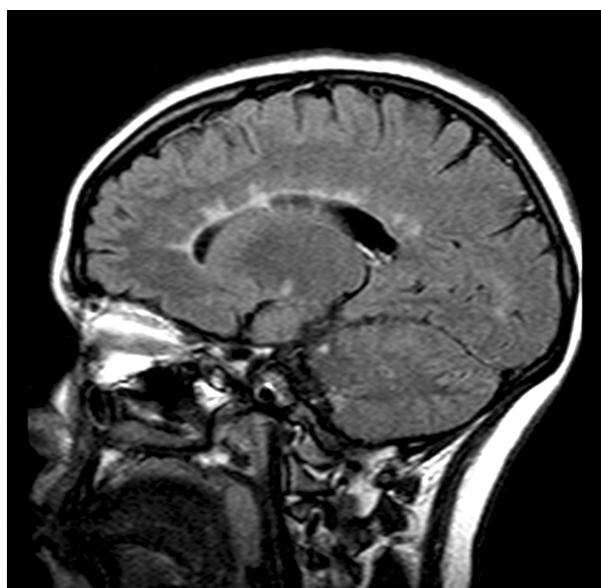
Девочка Ч., 16 лет, история болезни №21457.

Поступила в неврологическое отделение с жалобами на чувство «стянутости», «онемения», снижения чувствительности в области левой кисти — ладонной и тыльной поверхности до средней трети предплечья и 1-3 пальцев, что сопровождалось парестезиями в кончиках пальцев. Жалобы возникли около 2 недель назад и очень медленно прогрессировали. Пациентка отмечала, что накануне появления жалоб она проводила летний отдых в подростковом лагере. Очевидных провоцирующих факторов назвать не смогла. Также она обратила внимание, что в течение года стала чаще уставать, имела сниженный фон настроения и трудности концентрации внимания при выполнении рутинных школьных заданий. До появления всех жалоб была здоровым ребенком, не имела хронических соматических и неврологических заболеваний, учету у специалистов не подлежала.

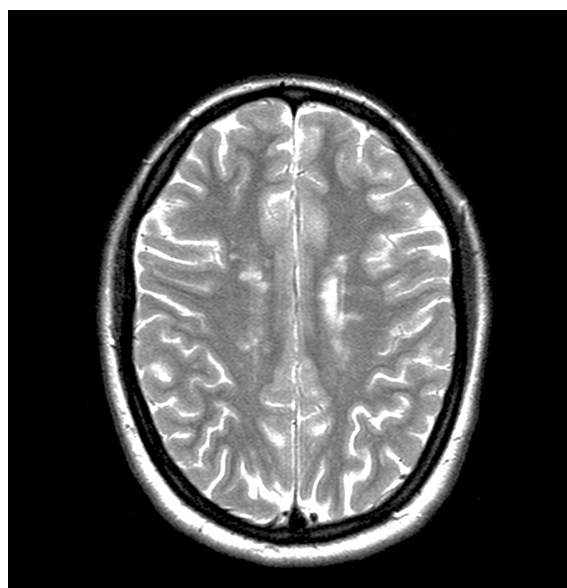
При поступлении состояние было среднетяжелым за счет неврологической симптоматики. Обоняние субъективно сохранено. Глазные щели равны. Зрачки D=S. Прямые и содружественные фотореакции живые с обеих сторон. Взор фиксировала достаточно. Косоглазия

нет. Глазодвижения в полном объеме D=S. Лицо симметрично в покое, при мимической нагрузке D=S. Нистагма не выявлено. Трофика жевательных мышц не нарушена D=S. Чувствительность на лице не нарушена D=S. Точки Валле безболезненны. Мягкое небо подвижно D=S. Фонация не нарушена. Глотание сохранено. Артикуляция не нарушена. Язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма не вызывались. Сила в руках 5 баллов, в ногах 5 баллов. Тонус мышц удовлетворительный D=S. Сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены D=S. Брюшные рефлексы вызываются, но снижены D=S. Симптом Бабинского слева. В позе Ромберга устойчива. Координация конечностей в норме D=S. Гиперкинезов нет. Со стороны сенсорной сферы выявлена тактильная, температурная, болевая гипестезия в области тыла и ладонной поверхности левой кисти, анестезия 1-3 пальцев. Тазовые функции не нарушены. EDSS=2,0.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга и шейного отдела спинного мозга выявлены множественные очаги в субкортикальных, перивентрикулярных, юкстакортикальных зонах обоих гемисфер головного мозга, перпендикулярные мозолистому телу (рисунок 8). Также визуализированы фокусы демиелинизации инфратенториально — в полушариях мозжечка, левой половине моста, верхней трети шейного отдела спинного мозга. Накопление контраста частью очагов. Соблюдены критерии диссеминации во времени и пространстве MAGNIMS, 2016.



А.



Б.

Рисунок – 8 А – очаги, перпендикулярные волокнам мозолистого тела в режиме FLAIR. Б – множественные гиперинтенсивные, овоидные очаги высокого сигнала на T2-взвешенном изображении.

Данный клинический пример демонстрирует феномен клинко-радиологической диссоциации, когда довольно легко выраженная неврологическая симптоматика сопровождается большим количеством очагов по данным МРТ головного мозга с захватом всех типичных зон,

асимметричным распространением, активными воспалительными чертами в виде яркого контрастирования.

Таким образом, анализируя данные нейровизуализации у детей с первым эпизодом неврологической дисфункции демиелинизирующего характера и их соответствие клинической картине, можно сделать следующие выводы. Треть пациентов с дебютом демиелинизирующего заболевания имели нормальную картину МРТ головного и спинного мозга, клинически он проявлялся моносимптомным вариантом ОДЭ ($p=0,02$) с достоверным преобладанием оптического неврита ($p=0,001$).

Среди пациентов с полиочаговой картиной МРТ был установлен ряд существенных ассоциаций. Так, выявлена относительно сильная связь между очагами в подкорковых ядрах, пирамидным и мозжечковым синдромами, а также с полисимптомным вариантом ОДЭ. Вместе с тем, при полисимптомном дебюте часто обнаруживались крупные очаги более 20мм ($p=0,04$) и очаги с перифокальным отеком ($p=0,03$).

Наибольшее количество индивидуальных МРТ-характеристик обнаружено у пациентов с двигательными и мозжечковыми нарушениями. Так, для больных с пирамидным синдромом чаще, чем при других клинических вариантах, определялись очаги в подкорковых ядрах ($p=0,003$) и очаги с нечетким контуром ($p=0,04$). При мозжечковом синдроме наибольшую представленность имели фокусы в мозжечке и глубоком сером веществе головного мозга, а также достоверно чаще определялись признаки соответствия критериям диссеминации в пространстве по McDonald (2010) ($p=0,04$). В результате анализа МРТ-особенностей при ОДЭ выявлено 3 клиничко-радиологических соответствия: при оптическом неврите достоверно чаще встречались очаги в зрительных нервах ($p=0,0008$), при мозжечковом синдроме – фокусы в мозжечке ($p=0,0007$) и при синдроме поперечного миелита – признаки демиелинизации в спинном мозге (миелопатии) на уровне шейно-грудных сегментов.

3.5 Клинико-иммунологические особенности

пациентов детского возраста с острым демиелинизирующим эпизодом

3.5.1 Особенности показателей иммунитета у пациентов с ОДЭ

При изучении параметров иммунитета 42 детей с ОДЭ и сопоставлении полученных данных с 21 иммунограммой здоровых детей группы контроля №2, соизмеримых по возрасту и полу, были выявлены следующие особенности, представленные в Таблице 15.

В иммунограмме пациентов с дебютом демиелинизирующего заболевания определялся умеренный лейкоцитоз ($8,09 \pm 1,78 \times 10^9/\text{л}$) за счет нейтрофилиза ($4,99 \pm 1,73 \times 10^9/\text{л}$) и умеренного моноцитоза ($0,5 \pm 0,20 \times 10^9/\text{л}$). Абсолютное количество лимфоцитов находилось в пределах возрастной нормы ($2,45 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$), но отмечались сдвиги в соотношении субпопуляций лимфоцитов. Так, было выявлено снижение содержания CD3+клеток ($1,54 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$) на 7,2% по сравнению с аналогичным показателем у здоровых детей ($p=0,03$), CD8+лимфоцитов ($0,57 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$) на 14,9% от нормы ($p=0,01$) при неизменном уровне Т-хелперов. Это отразилось на повышении индекса CD4+/CD8+ в 1,4 раза ($2,03 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$).

Содержание В-лимфоцитов было повышенным на 56,1% по сравнению с группой здоровых детей ($0,57 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,003$), при этом отмечалось повышение уровня IgM в среднем практически в 10 раз, по сравнению с нормой ($13,37 \pm 0,23$ г/л, $p=0,04$).

Оценка фагоцитарного звена иммунитета демонстрировала нормальные значения активности фагоцитоза, однако, после стимуляции фагоцитирующее число было существенно снижено, как по сравнению с его спонтанным уровнем, так и с данными здоровых детей ($6,96 \pm 0,39$ ед., $p<0,01$).

Таблица 15 - Иммунологические параметры у детей с ОДЭ (M±m)

Показатели	Обследуемые группы		p-уровень
	Дети с ОДЭ, n=42	Группа контроля №2, n=21	
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	8,09±1,78	5,02±0,28	p=0,009
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	4,99±1,73	2,24±0,13	p=0,004
Моноциты ($10^9/\text{л}$)	0,50±0,20	0,29±0,03	p=0,029
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	2,45±0,32	2,22±0,17	p=0,941
IgA (г/л)	1,84±0,31	1,55±0,11	p=0,160
IgM (г/л)	13,37±0,23	1,33±0,06	p=0,035
IgG (г/л)	1,62±2,47	11,43±0,37	p=0,071
ЦИК (у.е.)	43,52±10,42	53,05±3,87	p=0,219
CD20+ ($10^9/\text{л}$)	0,57±0,08	0,25±0,02	p=0,003
CD3+ ($10^9/\text{л}$)	1,54±0,07	1,66±0,14	p=0,003
CD4+ ($10^9/\text{л}$)	0,95±0,06	0,91±0,05	p=0,288
CD8+ ($10^9/\text{л}$)	0,57±0,05	0,67±0,06	p=0,013
CD16+ ($10^9/\text{л}$)	0,33±0,10	0,23±0,03	p=0,131
CD4+/CD8+	2,03±0,12	1,49±0,10	p=0,030
ФАН спонтан. (%)	59,5±10,26	69,71±3,35	p=0,273
ФАН стимул. (%)	71,76±7,88	84,38±1,80	p=0,116
АКФН спонтан. ($10^9/\text{л}$)	2,95±2,30	1,57±0,11	p=0,177
АКФН стимул. ($10^9/\text{л}$)	3,63±3,13	1,90±0,11	p=0,412
ФЧ спонтан. (ед.)	7,52±0,61	8,45±0,23	p=0,087
ФЧ стимул. (ед.)	6,96±0,39	8,96±0,10	p<0,001

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

Совокупность измененных иммунологических параметров у пациентов в дебюте демиелинизирующего заболевания отражала активность воспалительного процесса, для которого были характерны преимущественно нейтрофильный лейкоцитоз, снижение содержания CD3+ лимфоцитов и повышение уровня В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия с повышением содержания IgM. Снижение абсолютного количества CD8+, сопровождавшееся увеличением соотношения CD4+/CD8+, часто наблюдаемое при аутоиммунных заболеваниях, в частности, при обострении рассеянного склероза у взрослых, имело место и в исследуемой группе детей (рисунок 9). Снижение параметров индуцированного фагоцитоза, вероятно, свидетельствовало об угнетении резервных возможностей факторов врожденного иммунитета.

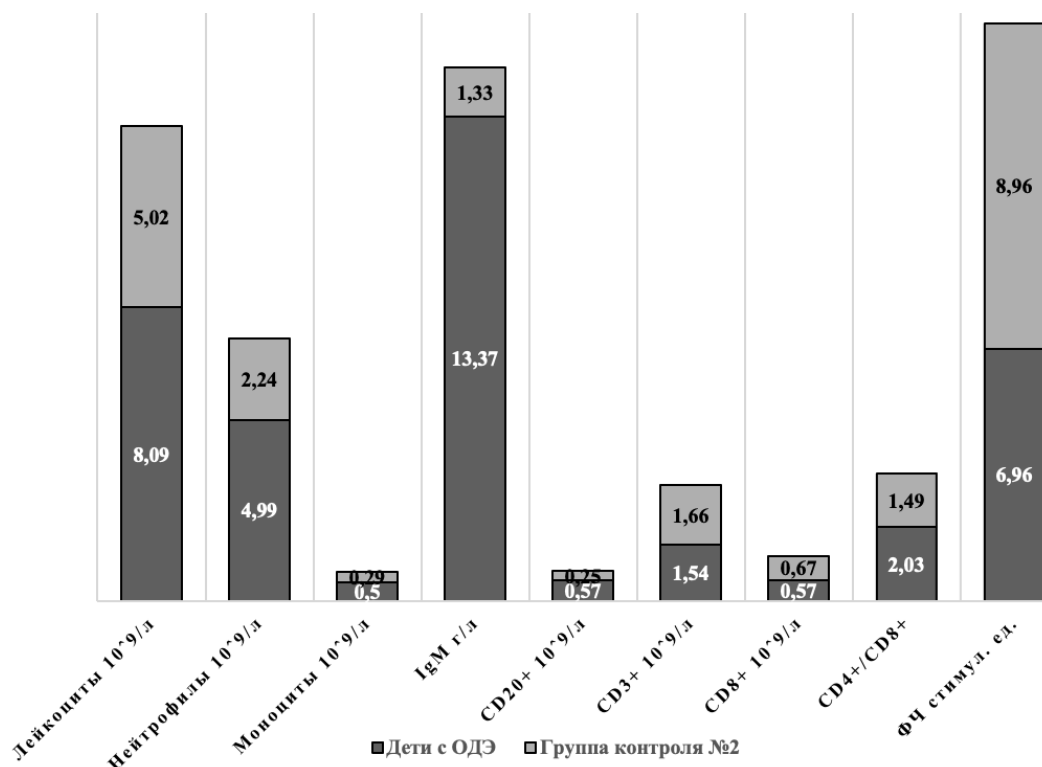


Рисунок 9 - Статистически значимые отклонения показателей иммунограммы у пациентов с ОДЭ по сравнению с группой контроля №2

Вызывает интерес сравнение степени выраженности воспалительных изменений по иммунограмме, а также заинтересованности Т-клеточного иммунитета у пациентов с влиянием инфекционного триггера развития заболевания и при различном объеме воспалительных изменений по данным МРТ головного и спинного мозга.

3.5.2 Оценка параметров иммунитета у детей в зависимости от наличия инфекционного провоцирующего фактора

Изучение параметров иммунитета было проведено у 20 детей с наличием инфекционного провоцирующего фактора и 22 детей, начало заболевания которых не было связано с воздействием инфекционного триггера (Таблица 16).

Таблица 16 - Иммунологические показатели при ОДЭ в зависимости от инфекционного провоцирующего фактора (M±m)

Показатели	Обследуемые группы		
	Провоцируемый дебют, n=20	Непровоцируемый дебют, n=22	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	10,03±1,07 ^{1,2}	6,41±0,43 ²	5,02±0,28
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	6,87±1,04 ^{1,2}	3,41±0,46 ²	2,24±0,13
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,58±0,11 ¹	0,43±0,06	0,29±0,03
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2,33±0,21	2,5±0,22	2,22±0,17
IgA (г/л)	1,58±0,18	1,64±0,12	1,55±0,11
IgM (г/л)	1,96±0,18 ¹	1,74±0,14	1,33±0,06
IgG (г/л)	14,00±1,23	12,64±0,77	11,43±0,37
ЦИК (y.e.)	54,80±6,38 ^{1,2}	33,27±4,43 ²	53,05±3,87
CD20+ (10 ⁹ /л)	0,54±0,09 ¹	0,59±0,10 ¹	0,25±0,02
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,41±0,13 ¹	1,59±0,15 ¹	1,66±0,14
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,82±0,08	1,04±0,14	0,91±0,05
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,50±0,06 ¹	0,61±0,09	0,67±0,06
CD16+ (10 ⁹ /л)	0,56±0,27	0,16±0,05 ¹	0,23±0,03
CD4+/CD8+	1,85±0,23	2,01±0,23 ¹	1,49±0,10
ФАН спонтан. (%)	56,31±6,68	59,81±5,44	69,71±3,35
ФАН стимул. (%)	75,38±4,50	68,81±5,81	84,38±1,80
АКФН спонтан. (10 ⁹ /л)	4,07±0,97	2,08±0,36	1,57±0,11
АКФН стимул. (10 ⁹ /л)	5,27±1,14 ^{1,2}	2,3±0,48 ²	1,90±0,11
ФЧ спонтан. (ед.)	7,55±0,31	7,49±0,41	8,45±0,23
ФЧ стимул. (ед.)	6,93±0,37 ¹	6,99±0,43 ¹	8,96±0,10

1 – различие между группой ОДЭ и здоровыми детьми с уровнем значимости p<0,05

2 – различие детей с ОДЭ с провоцируемым и непровоцируемым дебютом с уровнем значимости p<0,05; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

Спектр иммунологических показателей при непровоцируемом ОДЭ существенно не отличался от результатов в группе здоровых детей. Исключение составили показатели Т- и В-клеточного иммунитета и фагоцитоза. Так, для детей этой группы было характерно повышение В-лимфоцитов (0,59±0,1x10⁹/л, p=0,02), снижение CD3+ лимфоцитов (1,59±0,15x10⁹/л, p=0,03), как и в общей популяции. При этом отмечалось недостоверное повышение CD4+ клеток и снижение CD8+лимфоцитов, что, тем не менее, отразилось на иммунорегуляторном индексе, он был повышен на 25,9% от нормы (2,01±0,23, p=0,03). Состояние фагоцитоза

характеризовалось нормальными спонтанными показателями с одновременным снижением фагоцитарного числа до $6,99 \pm 0,43$ ед., что свидетельствовало о неэффективности фагоцитоза ($p=0,002$).

Гораздо более значимые сдвиги параметров иммунограммы наблюдались у детей при инфекционном триггере заболевания. В лейкограмме присутствовал лейкоцитоз ($10,03 \pm 1,07 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом ($6,87 \pm 1,04 \times 10^9/\text{л}$) и моноцитозом ($0,58 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$), что сразу выделяло эту группу не только по сравнению со здоровыми детьми ($p=0,0004$, $p=0,0002$, $p=0,02$, соответственно), но и с теми, кто имел спонтанное начало ОДЭ без инфекционного триггера ($p=0,004$ при сравнении содержания лейкоцитов, $p=0,005$ при сравнении содержания нейтрофилов). Также были повышены IgM ($1,96 \pm 0,18$ г/л, $p=0,05$) и количество ЦИК ($54,8 \pm 6,38$ у.е., $p=0,006$). Уровень CD3+ был снижен, а CD20+ - повышен, как и в общей выборке, что отражало закономерное течение воспалительного процесса ($1,41 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$ и $0,54 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$, соответственно). Содержание CD8+ было значимо снижено - на 25,4% ($0,50 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ $p=0,007$), но не повлияло на иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), он оставался нормальным, в отличие от детей с непровоцируемым дебютом. Параметры фагоцитоза в обеих группах детей с ОДЭ имели одинаковую тенденцию к повышению стимулированного числа фагоцитирующих клеток, более выраженную в группе провоцированного ОДЭ ($p=0,03$).

Таким образом, сопоставляя иммунологические параметры пациентов в зависимости от наличия инфекционного триггера демиелинизирующего заболевания, можно говорить об активной воспалительной реакции у детей, перенесших инфекционное заболевание накануне развития неврологической симптоматики (рисунок 10).

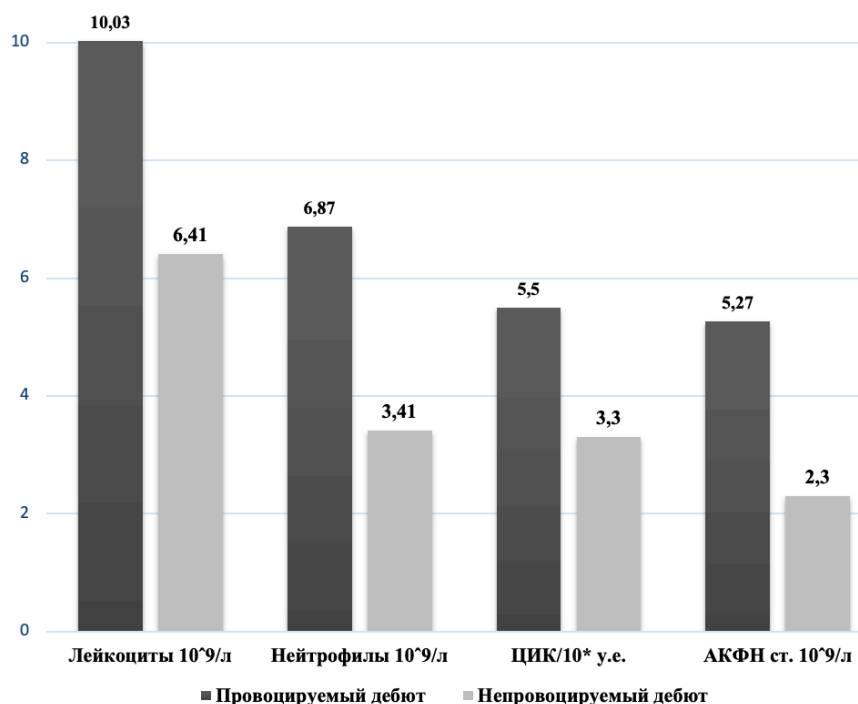


Рисунок 10 - Статистически значимые отличия показателей иммунограммы у пациентов с провоцируемым и непровоцируемым дебютом демиелинизирующего заболевания

(* Значение ЦИК представлено в виде $n/10$ для лучшей визуализации)

3.5.3 Оценка параметров иммунитета у детей в зависимости от количества очагов демиелинизации по данным МРТ центральной нервной системы

В рамках исследования был проведен анализ иммунологических показателей в зависимости от объема очагового поражения головного и спинного мозга у детей в дебюте заболевания. С этой целью изучено сравнение показателей иммунограммы больных с множественными очагами демиелинизации в головном и спинном мозге ($n=29$) и с нормальной картиной МРТ ($n=13$) (Таблица 17).

Иммунный статус детей с нормальной картиной МРТ имел минимальные статистические отличия от показателей иммунитета у здоровых участников. Так, было выявлено повышение содержания В-лимфоцитов на 44% ($0,97 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,00007$) и лимфоцитов с фенотипом CD8+ на 34,3% ($0,91 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,03$).

Таблица 17 - Иммунологические показатели при ОДЭ в зависимости от количества демиелинизирующих очагов по данным МРТ ЦНС (M±m)

Показатели	Обследуемые группы		
	Многоочаговая картина МРТ, n=29	Нормальная картина МРТ, n=13	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,40±0,80 ¹	7,4±0,70	5,02±0,28
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	5,57±0,75 ¹	3,47±0,66	2,24±0,13
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,54±0,08 ¹	0,39±0,08	0,29±0,03
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2,19±0,15 ²	3,05±0,30 ²	2,22±0,17
IgA (г/л)	1,69±0,13	1,46±0,14	1,55±0,11
IgM (г/л)	2,05±0,13 ^{1 2}	1,38±0,15 ²	1,33±0,06
IgG (г/л)	14,02±0,86 ¹	11,91±1,09	11,43±0,37
ЦИК (y.e.)	50,45±4,81 ^{1 2}	28,08±6,24 ²	53,05±3,87
CD20+ (10 ⁹ /л)	0,36±0,04 ²	0,97±0,10 ^{1 2}	0,25±0,02
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,36±0,11 ^{1 2}	1,94±0,20 ²	1,66±0,14
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,83±0,07	1,24±0,21	0,91±0,05
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,42±0,04 ^{1 2}	0,91±0,10 ^{1 2}	0,67±0,06
CD16+ (10 ⁹ /л)	0,37±0,17	0,24±0,05	0,23±0,03
CD4+/CD8+	2,13±0,19 ^{1 2}	1,53±0,25	1,49±0,10
ФАН спонтан. (%)	58,03±4,47	61,97±8,58	69,71±3,35
ФАН стимул. (%)	70,39±4,76	74,00±6,43	84,38±1,80
АКФН спонтан. (10 ⁹ /л)	3,36±0,67	2,27±0,53	1,57±0,11
АКФН стимул. (10 ⁹ /л)	4,21±0,93	2,67±0,62	1,90±0,11
ФЧ спонтан. (ед.)	7,22±0,30 ¹	8,02±0,48	8,45±0,23
ФЧ стимул. (ед.)	6,71±0,28 ¹	7,36±0,59	8,96±0,10

1 – различие между группой с ОДЭ и здоровыми детьми с уровнем значимости p<0,05

2 – различием детей с ОДЭ с многоочаговой и малоочаговой картиной МРТ с уровнем значимости p<0,05; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

У пациентов с множественными очагами демиелинизации установлены существенные сдвиги иммунного гомеостаза. Для них характерным был лейкоцитоз (8,40±0,8x10⁹/л, p=0,02) с нейтрофилезом (5,57±0,75x10⁹/л, p=0,0007) и моноцитозом (0,54±0,08x10⁹/л, p=0,02). Отмечалась заинтересованность гуморального иммунитета в виде гипериммуноглобулинемии IgG (14,02±0,86 г/л, p=0,01) и IgM (2,05±0,13 г/л, p=0,001). Т-клеточное звено демонстрировало снижение CD3+ на 18,1% (1,36±0,11x10⁹/л, p=0,0002) и CD8+ клеток на 37,3% (0,42±0,04x10⁹/л, p=0,00004) при неизменном количестве Т-хелперов, что привело

к повышению иммунорегуляторного индекса в 1,4 раза ($2,13 \pm 0,19$, $p=0,01$). При нормальном количестве фагоцитов интенсивность их функционирования, выраженная в фагоцитарном числе, была снижена как при спонтанном фагоцитозе ($7,22 \pm 0,3$ ед., $p=0,01$), так и при стимулированном ($6,71 \pm 0,28$ ед., $p < 0,001$).

На рисунке 11 продемонстрировано, что пациенты с разным количеством воспалительных очагов в ЦНС отличимы между собой по многим параметрам. Эти различия сводятся к отсутствию вовлеченности системы иммуноглобулинов у детей с нормальной картиной МРТ и более выраженным сдвигам в Т-клеточном звене при многофокусном поражении нервной системы, что отражает активный характер воспалительных процессов в последней группе. Так, у детей этой категории достоверно выявлены более низкие уровни Т-лимфоцитов ($p=0,04$) и Т-супрессоров ($p=0,0002$), а соотношение $CD4+/CD8+$ было выше в 1,4 раза.

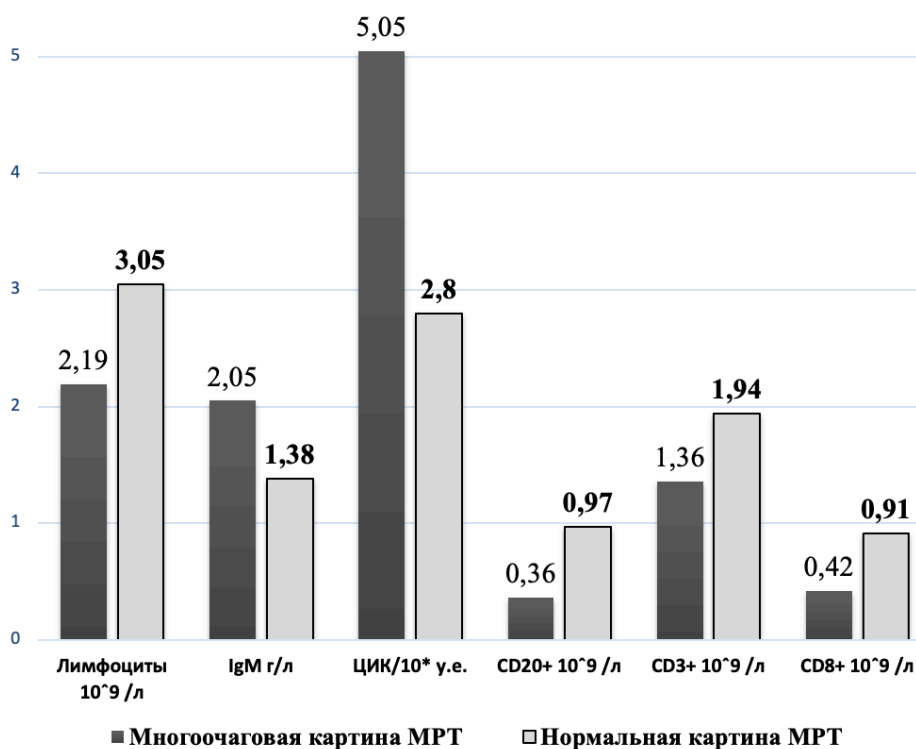


Рисунок 11 - Статистически значимые отличия показателей иммунограммы у пациентов в зависимости от количества очагов по данным МРТ центральной нервной системы
(* Значение ЦИК представлено в виде $n/10$ для лучшей визуализации)

Проведенный анализ иммунологических показателей у детей с ОДЭ позволил сделать следующее заключение. Сдвиги иммунограммы соответствовали клинической картине заболевания - они отражали активность воспалительного процесса. Это выражалось в типичных реакциях клеточного, гуморального иммунитета и системы фагоцитоза.

При обзоре иммунологических параметров с учетом действия инфекционного фактора, выявлены изменения, отражающие острый воспалительный процесс, проявляющийся в лейкоцитозе, гипериммуноглобулинемии IgM, повышении содержания В-лимфоцитов и снижении Т-лимфоцитов. Так, в результате выявлена существенная роль инфекционного фактора в имеющемся процессе, что важно учитывать при планировании противовоспалительной терапии у пациентов с ОДЭ в детском возрасте.

Анализ иммунограмм в зависимости от объёма демиелинизирующих изменений МРТ центральной нервной системы выявил отличия, которые демонстрировали разную интенсивность воспалительной реакции. У больных с многоочаговым демиелинизирующим процессом были очевидны реакции со стороны Т-клеточного звена иммунитета, проявляющиеся в снижении Т-лимфоцитов, CD8⁺ лимфоцитов и увеличении иммунорегуляторного индекса.

ГЛАВА 4

**ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

В рамках исследования было проведено катamnестическое наблюдение детей, перенесших первый эпизод демиелинизации. Продолжительность наблюдения составила от 1 года до 17 лет (среднее время $5,2 \pm 4$ лет, медиана 4,3 года). Наблюдение за пациентами позволило определить тип течения заболевания, верифицировать окончательный диагноз и создать представление об остаточном неврологическом дефиците при демиелинизирующих заболеваниях у детей. Изучение связи всех параметров дебюта болезни с развитием последующего обострения было проведено для возможности раннего прогнозирования прогрессирующего течения заболевания.

4.1 Демографические и анамнестические особенности монофазного и рецидивирующего течения демиелинизирующих заболеваний

Установлено, что у 33 пациентов (44%) течение заболевания было монофазным, то есть за период наблюдения первый демиелинизирующий эпизод остался единственным. Возраст дебюта представителей этой группы составил от 2 до 17 лет (средний возраст $9,6 \pm 0,7$ лет, медиана 9 лет). Среди них было 20 девочек (60,6%) и 13 мальчиков (39,4%).

Более половины пациентов (42 больных - 56%) после ОДЭ перенесли от 2 до 15 рецидивов неврологической дисфункции ($3,8 \pm 2,6$, медиана 3) в течение периода наблюдения. Возраст дебюта детей с рецидивным течением болезни составил от 5 до 17 лет (средний возраст $12,7 \pm 2,7$ лет, медиана 13 лет). По возрастной характеристике, дети в группе рецидивирующего течения были достоверно старше представителей группы монофазного ДЗ ($p=0,000$) (рисунок 12).

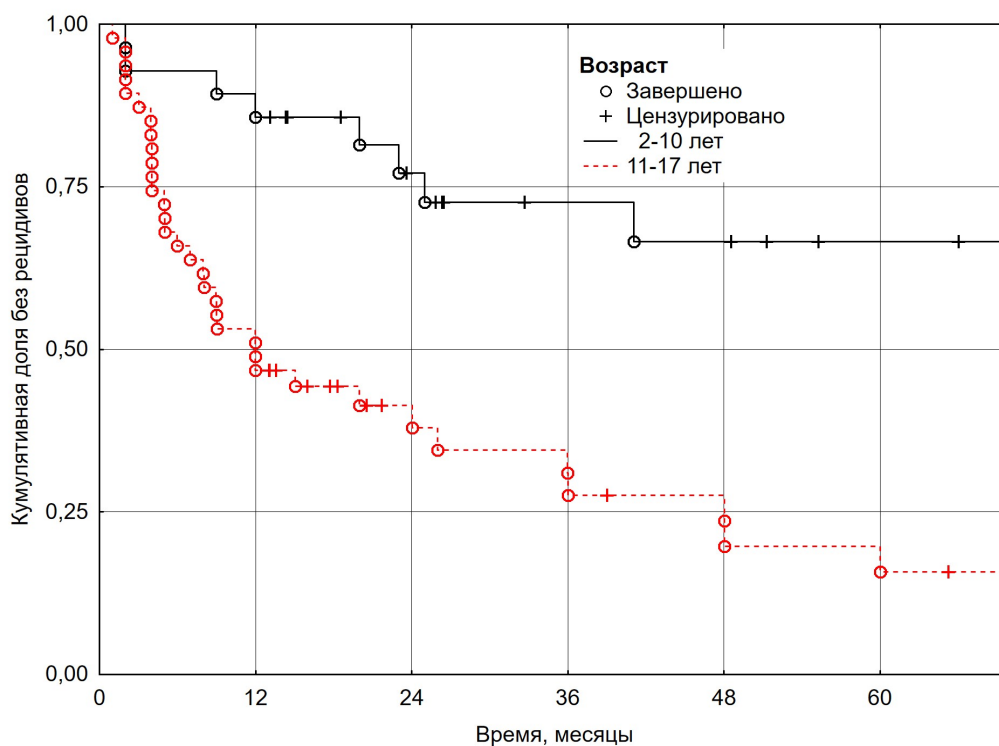


Рисунок 12 - Доля пациентов без рецидива ДЗ в группах 2-10 и 11-17 лет (кривая Каплан-Мейера, $p=0,0002$)

Мальчиков было 16 (38,1%), девочек – 26 (61,9%), то есть половая структура больных с рецидивирующим течением не отличалась от группы с монофазным течением демиелинизирующего процесса ($p=0,91$) (Таблица 18).

Таблица 18 - Демографические характеристики пациентов с монофазным и рецидивирующим типами течения заболевания

Наименование признака	Монофазный тип течения, $n=33$	Рецидивирующий тип течения, $n=42$	p -уровень
Возраст дебюта, (M±m), лет	9,6±0,7	12,7±2,7	$p<0,001$
Пол, Д/М	20/13	26/16	$p=0,910$

Анализ анамнеза жизни у детей с монофазными и рецидивирующими демиелинизирующими заболеваниями показал следующее (Таблица 19).

Таблица 19 - Анамнестические факторы при монофазном и рецидивирующем демиелинизирующих заболеваниях

Наименование признака	Группы наблюдения				p-уровень
	Дети с монофазным ДЗ, n=33		Дети с рецидивирующим ДЗ, n=42		
	абс.	%*	абс.	%*	
Отягощенный анамнез	24	72,7%	27	64,3%	p=0,44
Отягощенный перинатальный период	14	42,4%	13	31,0%	p=0,30
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных	10	30,3%	5	11,9%	p=0,19
Резидуально-органическая патология	4	12,2%	3	7,2%	p=0,92
Синдром вегетативной дистонии	3	9,1%	4	9,5%	p=0,43
Перенесенные детские инфекции	16	48,5%	22	52,4%	p=0,74
Частые ОРЗ	7	21,2%	10	23,8%	p=0,79
Индивидуальный прививочный календарь	2	6,1%	2	4,8%	p=0,80
Сопутствующая соматическая патология	15	45,5%	18	42,9%	p=0,82

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания синдромов у участников исследования

ОРЗ – острые респираторные заболевания

Факторы, отягощающие анамнез жизни, отмечены в обеих исследуемых группах - у 24 пациентов (72,7%) с монофазными и у 27 больных (64,3%) – с рецидивирующими заболеваниями (p=0,44). Патологические состояния перинатального периода перенесли 14 детей (43,75%) с монофазным вариантом болезни и 13 больных (31%) - с рецидивирующим (p=0,26). Структура сопутствующей неврологической патологии была идентичной и сопоставимой в группах наблюдаемых пациентов: чаще всего дети состояли на учете невролога с

последствиями гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных (30% в группе монофазных, меньше - 11,9% среди рецидивных заболеваний, $p=0,19$), реже выявлялись резидуальные неврологические синдромы ($p=0,92$).

Анализ инфекционного фона показал, что половина пациентов в каждой группе перенесла детские экзантемные инфекции, структура которых была сопоставима ($p>0,05$). Каждый пятый пациент в обеих группах часто болел острыми респираторными заболеваниями ($p=0,79$).

Сопутствующие соматические заболевания были обнаружены у каждого второго пациента в обеих группах течения демиелинизирующих заболеваний ($p=0,82$). Преобладали болезни органов пищеварения, мочевого выделения и аллергии. Структура сопутствующей патологии была идентичной в группах исследования.

Таким, образом, влияние анамнестических факторов на развитие рецидива демиелинизирующих заболеваний было несущественным.

4.2 Особенности клинической картины дебюта демиелинизирующего заболевания при монофазном и рецидивирующем типах течения

В сравнительных группах исследования был проведен анализ особенностей клинической картины первого эпизода демиелинизирующего заболевания с целью выявления факторов, имевших значение для дальнейшего течения демиелинизирующего заболевания (Таблица 20).

Так, провоцирующий фактор и симптомы энцефалопатии в дебюте заболевания не имели значения для развития рецидива заболевания ($p=0,61$ и $p=0,99$, соответственно). Моносимптомный вариант дебюта преобладал как при монофазном, так и при рецидивирующем вариантах болезни ($p=0,35$).

Среди пациентов с оптическим невритом (ОН) преобладал монофазный тип течения, что достоверно отличалось от других проявлений дебюта ОДЭ ($V=0,277$; $p=0,02$) (рисунок 13). Острота зрения у детей при монофазном неврите составила $0,2\pm 0,2$, при рецидивирующем заболевании – $0,19\pm 0,2$ ($p=0,95$). Офтальмоскопическая картина, сторонность ОН при разных типах течения

статистически не отличались. Моносимптомный ОН в дебюте ОДЭ преобладал как в группе монофазного, так и в группе рецидивирующего заболевания ($p=0,72$).

Таблица 20 - Особенности клинической картины дебюта демиелинизирующего эпизода при монофазном и рецидивирующем типах течения

Наименование признака	Больные с монофазным ДЗ, n=33, абс. (%)	Больные с рецидивирующим ДЗ, n=42, абс. (%)	p-уровень
Наличие провоцирующего фактора	20 (60,6)	23 (54,8)	$p=0,610$
Энцефалопатия	2 (6,1)	3 (7,1)	$p=0,850$
Оптический неврит	21 (63,6)	15 (35,7)	$p=0,020$
Поражение ствола головного мозга	1 (3,0)	13 (31,0)	$p=0,002$
Мозжечковые нарушения	3 (9,1)	10 (2,4)	$p=0,130$
Поперечный миелит	7 (21,2)	8 (19,0)	$p=0,820$
Пирамидные нарушения	5 (15,2)	8 (19,0)	$p=0,760$
Чувствительные нарушения	1 (3,0)	3 (7,1)	$p=0,630$
Моносимптомная/полисимптомная клиника	28/5	32/10	$p=0,350$
EDSS, M±m	2,8±0,1	2,5±0,1	$p=0,180$

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания синдромов у участников исследования

У половины пациентов с рецидивирующим течением клиника второго демиелинизирующего эпизода была так же представлена оптическим невритом ($n=9$, 56,3%). При этом отмечалась тенденция к более выраженному снижению остроты зрения у детей с рецидивом оптического неврита, она составила $0,08\pm 0,1$ против остроты зрения при ОН с рецидивом другой клинической картины, составившей $0,27\pm 0,3$, но не достигла степени статистической достоверности ($p=0,05$).

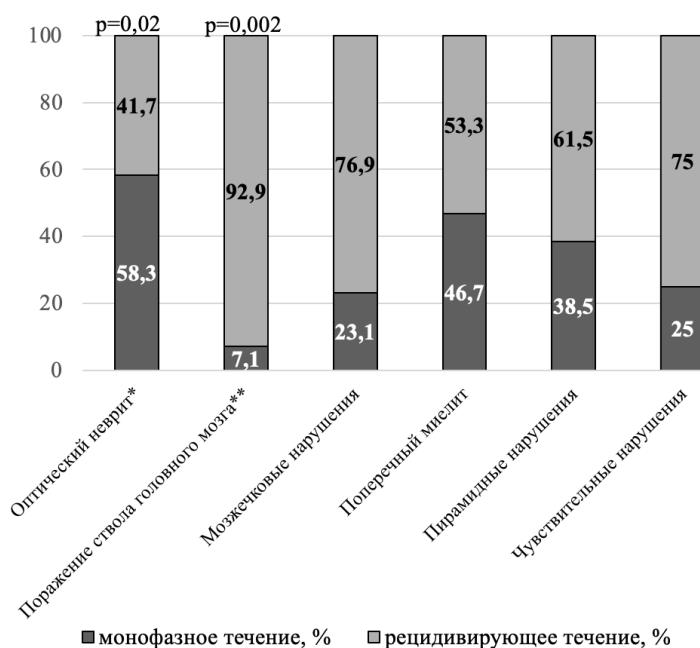


Рисунок 13 - Варианты течения демиелинизирующих заболеваний с разными клиническими проявлениями ОДЭ (* $p=0,02$, ** $p=0,002$)

Среди 14 пациентов с синдромом поражения ствола головного мозга в дебюте болезни, только один имел монофазное течение заболевания, а это значит, что стволковая симптоматика достоверно была ассоциирована с возникновением рецидива демиелинизирующего процесса ($V=0,356$; $p=0,002$) (рисунок 14).

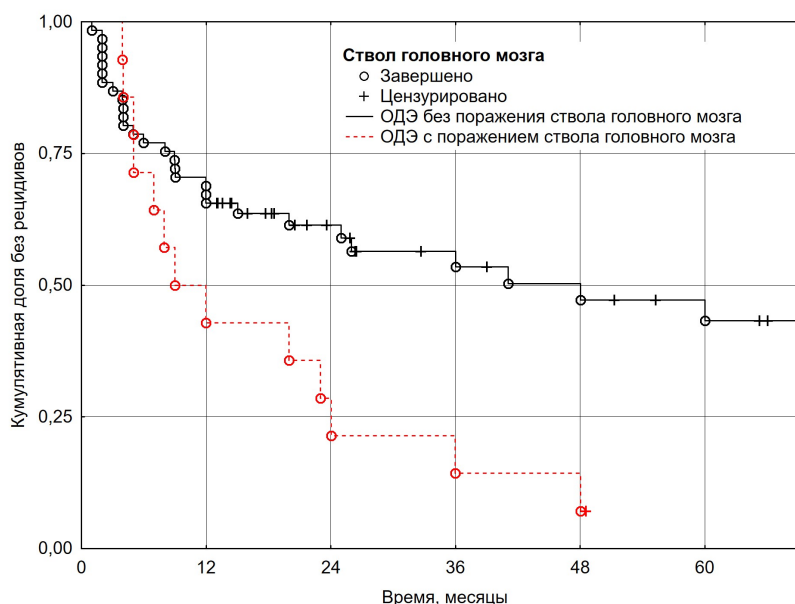


Рисунок 14 - Доля безрецидивных пациентов при синдроме поражения ствола головного мозга и других вариантах ОДЭ (кривая Каплан-Мейера, $p=0,002$)

В группе детей с координаторными, пирамидными и сенсорными нарушениями в дебюте ОДЭ также преобладало рецидивирующее течение болезни (рисунок 13), однако это распределение статистически не отличалось от других клинических проявлений.

У пациентов с поперечным миелитом в дебюте ОДЭ рецидив развился в половине случаев (таблица 20). Возраст детей с монофазным миелитом составил $8,9 \pm 3$ года, а у детей с рецидивирующим заболеванием – $13,5 \pm 1,4$ года ($p=0,67$; $p=0,01$). Было выявлено, что полный вариант поперечного миелита был ассоциирован с монофазным течением, а частичный миелит достоверно и сильно был ассоциирован с развитием рецидива ($V=0,607$; $p=0,04$) (рисунок 15).

Средний балл по шкале EDSS при всех клинических вариантах дебюта заболевания в случае монофазного течения составил $2,8 \pm 0,1$, а при рецидивирующем течении – $2,5 \pm 0,1$ ($p=0,18$), что свидетельствует о том, что тяжесть неврологических проявлений дебюта болезни не имела значения для риска рецидива демиелинизирующего заболевания.

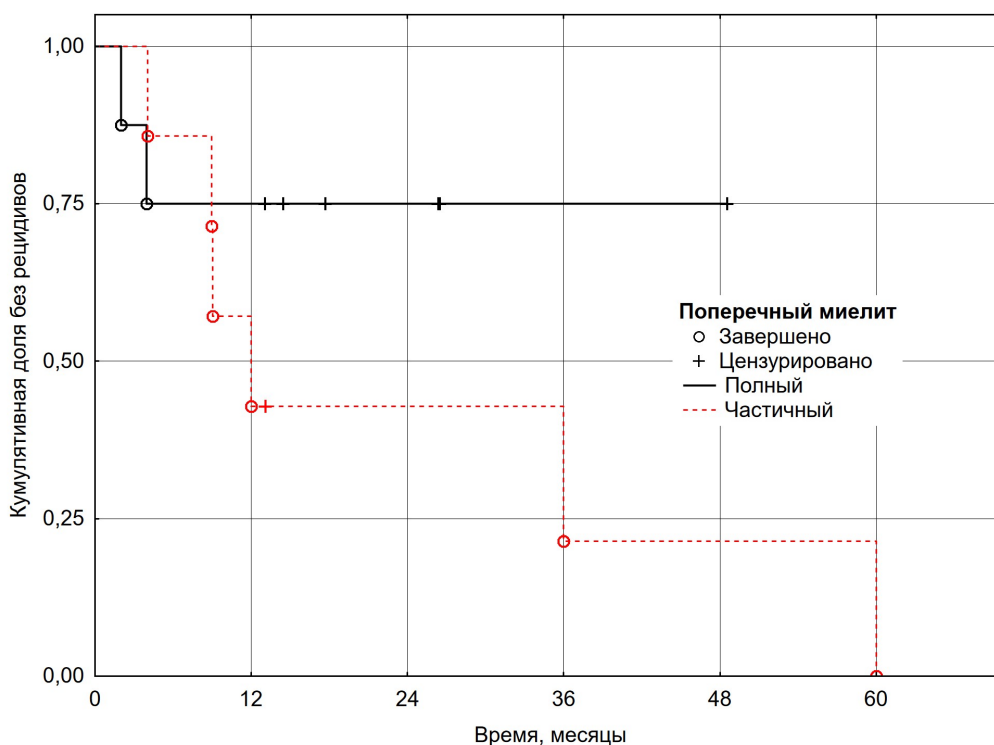


Рисунок 15 - Доля больных без рецидива при полном и частичном поперечном миелите (кривая Каплан-Мейера, $p=0,04$)

4.3 Особенности результатов нейровизуализации у больных с демиелинизирующими заболеваниями при монофазном и рецидивирующем типах течения

С целью выявления отличий нейровизуализационной картины ОДЭ при разных типах течения были проанализированы первичные томограммы головного и спинного мозга в период дебюта демиелинизирующего заболевания (Таблица 21). Половина пациентов с нормальной картиной МРТ головного мозга в дебюте заболевания не имели рецидивов, при этом, у четверти больных с рецидивом демиелинизирующего процесса в дебюте заболевания патологические изменения МРТ ЦНС отсутствовали ($p=0,007$).

Были выявлены три типичные церебральные локализации фокусов демиелинизации для рецидивирующего типа течения заболевания: перивентрикулярные области ($V=0,522$), субкортикальные зоны ($V=0,474$) и ствол головного мозга ($V=0,425$) (рисунок 16). Сила связи между очагами в этих областях и развитием рецидива болезни была относительно высока.



Рисунок 16 - Типичные нейровизуализационные характеристики в дебюте монофазных и рецидивирующих демиелинизирующих заболеваний

Таблица 21 - Результаты МРТ головного и спинного мозга в дебюте ОДЭ при монофазном и рецидивирующем типах течения

МРТ-признаки	Больные с монофазным ДЗ, n=33, абс. (%*)	Больные с рецидивирующим ДЗ, n=42, абс. (%*)	p-уровень
Нормальная картина МРТ головного мозга	16 (48,5)	8 (19,0)	p=0,007
Характеристика очагов головного мозга, % от патологических изменений			
Единичные (<5)	9 (52,9)	3 (8,8)	p=0,001
Множественные (>6)	8 (47,1)	31 (91,2)	
ДВП, Barkhof (1997)	2 (11,8)	19 (63,3)	p=0,003
ДВП, McDonald (2010)	6 (35,3)	28 (82,4)	p=0,001
Только четкий контур очагов	8 (47,1)	27 (79,4)	p=0,030
Перифокальный отек	9 (52,9)	7 (20,6)	
Крупные очаги более 20 мм	7 (41,2)	3 (8,8)	p=0,007
Gd+	3 (17,6)	8 (23,5)	p=0,990
T1-очаги	1 (5,9)	6 (17,6)	p=0,230
Локализация очагов, % от патологических изменений			
Перивентрикулярные области	5 (29,4)	28 (82,4)	p=0,000
Перпендикулярные мозолистому телу	0	13 (38,2)	p=0,002
Субкортикальные области	2 (11,8)	21 (61,8)	p=0,001
Юкстакортикальные зоны	3 (17,6)	6 (17,6)	p=0,990
Кора	0	3 (8,8)	p=0,540
Паравентрикулярные области	10 (58,8)	12 (35,3)	p=0,140
Ствол	4 (23,5)	23 (67,6)	p=0,006
Мозжечок	3 (17,6)	13 (38,2)	p=0,200
Мозолистое тело	3 (17,6)	14 (41,2)	p=0,120
Внутренняя капсула	2 (1,8)	1 (2,9)	p=0,250
Зрительные нервы	4 (23,5)	4 (11,8)	p=0,420
Подкорковые ядра	4 (23,5)	8 (23,5)	p=0,990
Спинной мозг (СМ):	7 (41,2)	9 (26,5)	p=0,670
- Шейный отдел СМ	3 (17,6)	9 (26,5)	p=0,020
- Грудной отдел СМ	6 (35,3)	4 (11,8)	p=0,280
- Частичный/полный миелит	1/6	7/2	p=0,020

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания признаков у участников исследования; ДВП – диссеминация в пространстве.

При спинальном поражении установлена сильная ассоциация между цервикальными очагами и рецидивирующим типом течения демиелинизирующего процесса ($V=0,655$).

Выявлены характерные параметры очагов, определяющие повторные атаки заболевания. Так, наличие множественных очагов демиелинизации относительно сильно было связано с развитием рецидива ($V=0,490$). Присутствие очагов с четкими контурами, а также ориентировка очагов перпендикулярно мозолистому телу достоверно чаще встречались при заболевании с повторными атаками ($V=0,329$ и $V=0,425$, соответственно). Вместе с тем, установлено, что с монофазным течением заболевания относительно сильно было ассоциировано наличие крупных очагов демиелинизации ($V=0,407$).

У больных с поражением спинного мозга к релапсу располагали латерализованные очаги, по сравнению с полными поперечными ($V=0,630$), протекавшими чаще по монофазному типу.

4.4 Взаимосвязь параметров иммунитета в дебюте демиелинизирующего эпизода с монофазным или рецидивирующим типами течения

В рамках исследования был проведен сравнительный анализ иммунологических показателей у детей во время первого эпизода демиелинизации при монофазном и рецидивирующем типах течения заболевания (Таблица 22).

Для монофазного течения заболевания были характерны признаки воспаления в виде умеренного лейкоцитоза с нейтрофилезом и моноцитозом, а также повышение содержания В-лимфоцитов и снижение фагоцитарного числа при стимуляции. При дебюте рецидивирующего демиелинизирующего процесса отмечались признаки заинтересованности клеточного и гуморального иммунитета в виде снижения Т-лимфоцитов и Т-супрессоров при увеличении соотношения $CD4+/CD8+$, а также гипериммуноглобулинемия IgM.

Таблица 22 - Параметры иммунитета в дебюте ОДЭ в зависимости от типа течения

Показатели	Обследуемые группы		
	Монофазное ДЗ, n=16	Рецидивирующее ДЗ, n=26	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	9,26±1,15¹	7,37±0,62	5,02±0,28
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	5,62±1,17¹	4,61±0,64¹	2,24±0,13
Моноциты ($10^9/\text{л}$)	0,58±0,12¹	0,45±0,06	0,29±0,03
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	2,64±0,29	2,34±0,17	2,22±0,17
IgA (г/л)	1,63±0,18	1,61±0,12	1,55±0,11
IgM (г/л)	1,74±0,16	1,90±0,15¹	1,33±0,06
IgG (г/л)	13,73±1,09	13,14±0,91	11,43±0,37
ЦИК (y.e.)	38,19±7,01	46,81±5,09	53,05±3,87
CD20+ ($10^9/\text{л}$)	0,72±0,12¹	0,5±0,08	0,25±0,02
CD3+ ($10^9/\text{л}$)	1,68±0,17	1,48±0,13¹	1,66±0,14
CD4+ ($10^9/\text{л}$)	0,89±0,10	0,98±0,11	0,91±0,05
CD8+ ($10^9/\text{л}$)	0,73±0,12	0,49±0,06¹	0,67±0,06
CD16+ ($10^9/\text{л}$)	0,29±0,07	0,36±0,18¹	0,23±0,03
CD4+/CD8+	1,39±0,17²	2,29±0,22^{1 2}	1,49±0,10
ФАН спонтан. (%)	56,71±6,5	61,97±5,53	69,71±3,35
ФАН стимул. (%)	70,71±4,87	72,73±5,87	84,38±1,80
АКФН спонтан. ($10^9/\text{л}$)	3,3±0,79	2,65±0,56	1,57±0,11
АКФН стимул. ($10^9/\text{л}$)	4,16±1,10	3,13±0,68	1,90±0,11
ФЧ спонтан. (ед.)	7,73±0,35	7,33±0,40	8,45±0,23
ФЧ стимул. (ед.)	6,99±0,43¹	6,92±0,39¹	8,96±0,10

1 – различие между группой с ДЗ и здоровыми детьми с уровнем значимости $p < 0,05$

2 – различие показателей у детей с монофазным и рецидивирующим типами демиелинизирующего заболевания - $p < 0,05$; ДЗ – демиелинизирующее заболевание; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

Единственным иммунологическим параметром, достоверно разделяющим 2 изучаемые нами группы был иммунорегуляторный индекс, который был повышен при рецидивирующем заболевании ($p=0,01$) (рисунок 17). Это доказало наличие аутоиммунного компонента воспаления при хронических демиелинизирующих заболеваниях и позволило считать показатель CD4+/CD8+ претендентом на место предиктора развития рецидива заболевания.

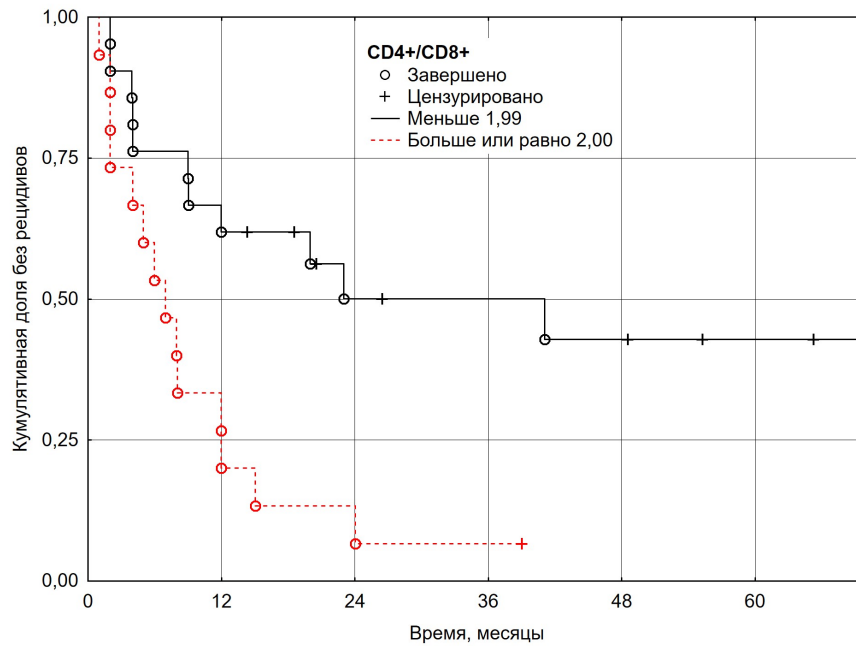


Рисунок 17 - Количество пациентов без рецидива при выявлении $CD4+/CD8+ < 1,99$ и $CD4+/CD8+ \geq 2$ (кривая Каплан-Мейера, $p=0,01$)

4.5 Факторы риска развития рецидива демиелинизирующего заболевания в детском возрасте

Сравнительный анализ анамнестических, клинических, радиологических и иммунологических черт первого демиелинизирующего эпизода у пациентов с монофазными и рецидивирующими демиелинизирующими заболеваниями позволил определить предикторы течения болезни.

Определены факторы, характерные для монофазного течения заболевания. К ним были отнесены: клиника оптического неврита ($p=0,02$), нормальная картина МРТ головного мозга ($p=0,007$) и нейровизуализация очагов демиелинизации крупного размера ($p=0,007$) с нечеткими контурами ($p=0,03$).

Выделены факторы риска, достоверно ассоциированные с развитием рецидива демиелинизирующего процесса. Большинство из них имели высокую силу ассоциации по показателям коэффициентов корреляции.

Анализ факторов представлен в Таблице 23 с указанием отношения шансов (ОШ) рецидива при наличии этих признаков у детей в дебюте демиелинизирующего заболевания.

Таблица 23 – Факторы риска рецидива при ОДЭ в детском возрасте

Наименование признака	ОШ	95% ДИ
Возраст ≥ 11 лет	6,5	2,3:18,5
Синдром поражения ствола головного мозга	14,3	1,8:116,6
Синдром частичного поперечного миелита	18	1,3:255,8
Множественные очаги демиелинизации на МРТ головного мозга	8,8	3,1:25,2
ДВП, Barkhof (1997)	12,8	2,7:60,5
ДВП, McDonald (2010)	9,0	3,0:26,8
Четкий контур очагов	5,6	2,0:15,5
Перивентрикулярные очаги	11,2	3,6:35,3
Очаги, перпендикулярные мозолистому телу	14,3	1,8:116,6
Субкортикальные очаги	15,5	3,3:73,2
Стволовые очаги	8,8	2,6:29,4
Латерализованные спинальные очаги	21	1,5:293,3
CD4+/CD8+ $\geq 2,0$	12,7	1,4:115,1

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ДВП – диссеминация в пространстве

По возрастной характеристике, дети в группе рецидивирующего течения были достоверно старше представителей группы монофазного ДЗ ($p=0,000$). В группе пациентов 11-17 лет количество рецидивных больных было в 2,5 раза больше по сравнению с детьми до 10 лет (72,3% против 28,6%, $p=0,0002$).

Из клинических проявлений ОДЭ, симптомокомплекс поражения ствола головного мозга и парциальный миелит были достоверно ассоциированы с возникновением рецидива демиелинизирующего процесса ($p=0,002$ и $p=0,04$, соответственно).

Установлено несколько параметров МРТ ЦНС, регистрация которых в дебюте заболевания прогнозировала развитие рецидивирующего течения. Это множественные очаги демиелинизации ($p=0,001$) с характерной локализацией в перивентрикулярных ($p=0,002$), субкортикальных областях ($p=0,001$), стволе мозга ($p=0,006$). К релапсу предрасполагали очаги с четким контуром края ($p=0,03$) и расположенные перпендикулярно мозолистому телу ($p=0,002$). При спинальном

поражении с рецидивом ассоциированы очаги в шейном отделе спинного мозга ($p=0,02$) и расположенные эксцентрично ($p=0,02$).

К иммунологическим факторам риска рецидива ОДЭ было отнесено увеличение соотношения $CD4+/CD8+ \geq 2,0$ - иммунорегуляторного индекса, свидетельствующего об аутоиммунном компоненте воспаления.

На следующем этапе математической обработки был применен метод бинарной логистической регрессии для того, чтобы определить набор независимых факторов риска развития рецидива демиелинизирующего заболевания в детском возрасте. В качестве претендующих факторов выступили признаки с достоверным различием при сравнении двух групп – рецидивирующих и монофазных ДЗ (Таблица 23). Были исключены мультиколлинеарные факторы с коэффициентом корреляции более 0,7.

В таблице 24 представлены те параметры анализа (b), которые показали свою значимость в процессе обработки данных, а также значение коэффициента x и показателя отношения шансов для них, рассчитанные методом логистической регрессии.

Таблица 24 - Независимые факторы риска развития рецидива при демиелинизирующих заболеваниях у детей

Коэффициент, x	Значение коэффициента x	Независимый фактор риска рецидива ДЗ, b	Наименование независимого фактора риска рецидива ДЗ	ОШ	95% ДИ
		b_0	-4,17 - константа		
x_1	0,29	b_1	Возраст ≥ 11 лет	1,34	1,11:1,61
x_2	1,95	b_2	Синдром поражения ствола головного мозга	7,00	0,72:67,25
x_3	2,15	b_3	ДВП, McDonald (2010)	8,60	2,24:33,07

ДЗ – демиелинизирующие заболевания; ДВП – диссеминация в пространстве

По имеющимся данным уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = b_0 + x_1 \times b_1 + x_2 \times b_2 + x_3 \times b_3$$

Прогноз развития рецидива определялся полученной после вычисления суммой: если рассчитанный результат больше нуля, то у ребенка прогнозируется

рецидив демиелинизирующего заболевания после ОДЭ, меньше нуля – монофазное демиелинизирующее заболевание. Чувствительность данной прогностической модели составляет 78,6%, специфичность – 78,8%.

Приводим два клинических наблюдения, демонстрирующих применение прогностического алгоритма.

Клинический пример

Девочка Л., 16 лет, история болезни №5782.

В клинику поступила девушка с жалобами на двоение при взоре вперед и вправо. Из анамнеза жизни значимых событий не выявлено, фоновой соматической и неврологической патологии не имела. Установлено, что жалобы беспокоили в течение 5 дней, диплопия нарастала постепенно, стала невыносимой к моменту обращения. Соматический статус был без особенностей.

В неврологическом статусе общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Обоняние сохранено. Зрение сохранено. Фотореакции живые, симметричные. В первичной позиции сходящееся косоглазие OD. При глазодвижениях отмечались признаки пареза наружной мышцы глаза, обусловившего диплопию, усиливающуюся при взоре в сторону пораженной мышцы. Отмечался мелкокоразмашистый нистагм OU. Чувствительность на лице сохранена D=S. Сила мимических мышц сохранена D=S. Слух сохранен. Глотание, фонация, артикуляция сохранены. Мягкое небо подвижно D=S. Язык находился по средней линии. Двигательных нарушений у больной не установлено, однако отмечалась сухожильная анизорефлексия D<S, отсутствие брюшных рефлексов. Чувствительность, координаторная сфера сохранены. Тазовые нарушения не выявлены. Тяжесть неврологической симптоматики оценена в 2 балла по EDSS.

В рамках инструментального обследования проведена МРТ головного мозга, где выявлен многоочаговый демиелинизирующий процесс: визуализированы перивентрикулярные, юкта- и субкортикальные очаги демиелинизации в белом веществе лобных долей, в том числе перпендикулярно волокнам мозолистого тела, а также очаги повышенного сигнала на T2-взвешанных изображениях в области ствола головного мозга. Очаг в области моста и перивентрикулярный фокус в лобной доле накапливали контрастное вещество. Картина МРТ соответствовала критериям диссеминации в пространстве McDonald 2010. Был применен стандартный диагностический протокол для исключения альтернативной причины очагового поражения головного мозга.

Таким образом, у данной пациентки присутствовали все три параметра, выступавшие в качестве независимых критериев прогноза рецидива: возраст 16 лет (b_1), клиника поражения ствола головного мозга в дебюте демиелинизирующего заболевания (b_2), удовлетворение

критериям диссеминации в пространстве по McDonald (2010) (b₃). Применили уравнение логистической регрессии для предсказания рецидива у данной пациентки.

$$Y = -4,17 + 0,29 \times b_1 + 1,95 \times b_2 + 2,15 \times b_3 = 0,22$$

$0,22 > 0$, что означало наличие риска рецидива демиелинизирующего заболевания.

В дальнейшем при наблюдении за больной, через 9 месяцев от дебюта, было зарегистрировано обострение заболевания в виде болевой и тактильной гемигипестезии справа, EDSS=2 балла. По данным МРТ головного мозга зафиксировано увеличение размеров части очагов и появление новых T2-гиперинтенсивных очагов в перивентрикулярных областях. Динамическое наблюдение за пациенткой в рамках исследования составило 2 года. Итоговая инвалидизация – 1 балл по шкале EDSS.

Клинический пример

Девочка Р., 12 лет, история болезни №52349.

На амбулаторном приеме пациентка 12 лет с жалобами на боль при движении глазным яблоком слева, снижение остроты зрения слева. Больна в течение недели: сначала появилась периорбитальная боль, затем возникло «темное пятно» в поле зрения, которое увеличивалось в размерах. Установлено, что три недели назад девочка перенесла острое респираторное заболевание без осложнений, лечилась амбулаторно. Ребенок осмотрен офтальмологом. Острота зрения справа 1,0, слева 0,3 - без коррекции. При периметрии определялась чуть смещенная от центра скотома OS. Офтальмоскопия без патологии. Установлен диагноз - ретробульбарный неврит слева.

В неврологическом статусе общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Обоняние не нарушено. Функция зрительных нервов оценена офтальмологом - имеется выпадение поля зрения и некорректируемое снижение остроты зрения слева. Также имел место афферентный зрачковый дефект слева – лёгкое снижение прямой фотореакции OS и едва уловимая анизокория S>D. Глазодвижения в полном объеме, но чрезвычайно болезненны слева. Чувствительность на лице сохранена D=S. Мимическая мускулатура без признаков пареза D=S. Глотание, фонация, артикуляция в норме. Мягкое небо подвижно D=S. Язык располагался по средней линии. Двигательных, чувствительных, координаторных, тазовых нарушений не выявлено.

Была проведена МРТ головного мозга, патологии не выявлено.

У данной больной присутствовал один критерий прогноза рецидива – возраст 12 лет (b₁). Было применено уравнение логистической регрессии для предсказания рецидива у данной пациентки.

$$Y = -4,17 + 0,29 \times b_1 + 1,95 \times 0 + 2,15 \times 0 = -3,88$$

-3,88<0, что означало отсутствие риска рецидива демиелинизирующего заболевания. Наблюдение за пациенткой в рамках исследования составило 5 лет 2 месяца. Рецидивов неврологической дисфункции не было.

Приведенные клинические примеры демонстрируют простоту использования прогностического алгоритма, содержащего небольшое количество параметров, которые можно анализировать как при оказании стационарной, так и амбулаторной помощи.

4.6 Анализ течения рецидивирующих демиелинизирующих заболеваний у детей

Рецидивирующее течение заболевания имели 42 пациента (56%) из группы наблюдения. С учетом высокой клинической значимости рецидивирующих демиелинизирующих заболеваний был проведен анализ показателей их течения. Рассчитаны продолжительность первой ремиссии, среднегодовая частота и тяжесть обострений, степень выраженности неврологического дефицита на момент окончания наблюдения (Таблица 25). Эти показатели проанализированы в зависимости от исходных параметров пациентов и по степени влияния друг на друга.

Таблица 25 – Основные показатели течения рецидивирующих ДЗ за период наблюдения (медиана наблюдения 4,3 года)

Наименование показателя течения	Значение показателя течения (P ₂₅ ;P ₇₅)
Продолжительность первой ремиссии	Медиана 8,5 месяцев (4;20)
Количество обострений	3
Среднегодовая частота обострений	0,8 обострений в год
Усредненная тяжесть обострений	EDSS=2 балла

С момента дебюта заболевания до первого обострения у пациентов группы исследования прошло от 1 до 60 месяцев (14±14,8 месяцев, медиана 8,5 месяцев). Пол, возраст больных, наличие провоцирующего фактора не повлияли на продолжительность первой ремиссии. Дебют с симптомов оптического неврита характеризовался достоверно меньшей продолжительностью первой ремиссии по

сравнению с другими клиническими вариантами ($11,26 \pm 3,46$ месяцев, медиана 3 месяца, $p=0,05$). Обнаружена обратная корреляционная связь между продолжительностью первой ремиссии и степенью инвалидизации больного в дебюте ОДЭ по шкале EDSS ($\rho=-0,31$, $p<0,05$), то есть чем тяжелее были неврологические проявления в начале заболевания, тем раньше наступало обострение (рисунок 18).

За время наблюдения пациенты претерпели от 2 до 15 обострений (в среднем $3,8 \pm 0,4$, медиана 3). Среднегодовая частота обострений (СГЧО) составила от 0,2 до 2 ($0,8 \pm 0,5$, медиана 0,8). Установлено, что чем дольше был период наблюдения, тем ниже частота обострений ($\rho= - 0,77$, $p<0,05$), что говорит о том, что с течением времени частота рецидивов уменьшалась. Возраст, пол и клинические признаки дебюта не оказали влияния на среднегодовую частоту обострений. Продолжительность первой ремиссии тоже не повлияла на данный показатель.

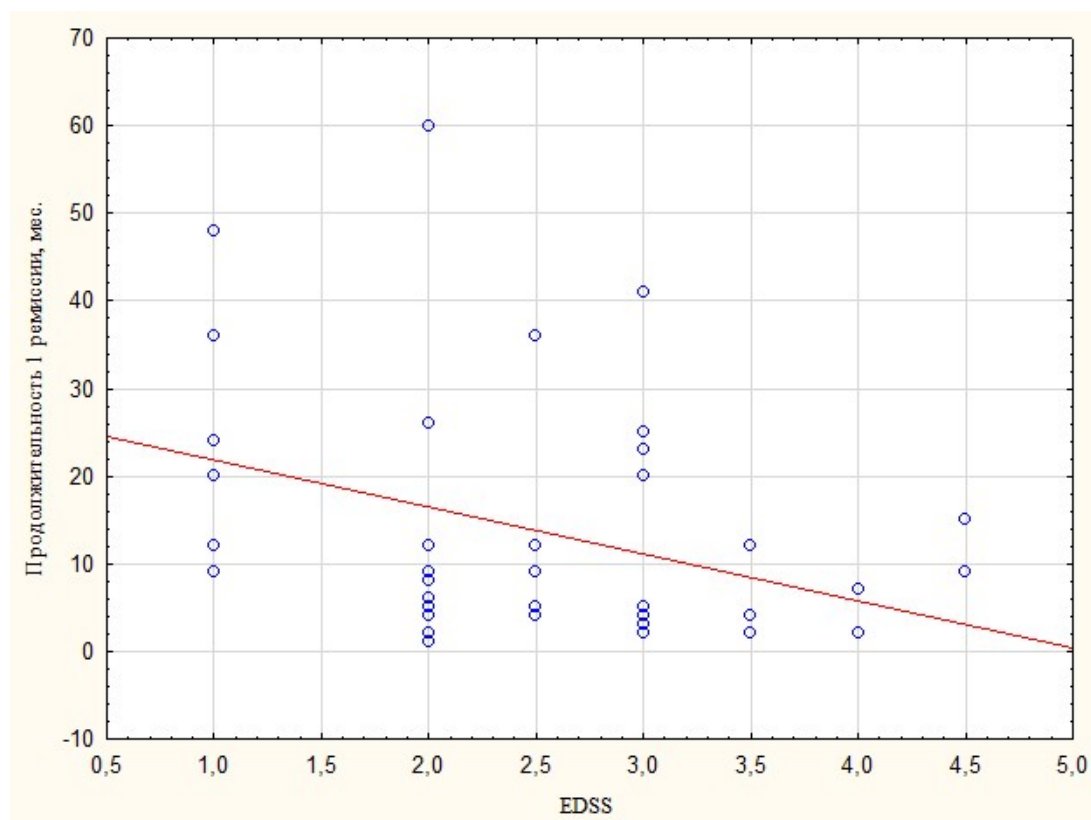


Рисунок 18 - Зависимость продолжительности первой ремиссии от исходного показателя EDSS при ОДЭ

Определены несколько параметров нейровизуализации в дебюте заболевания, достоверно ассоциированных с увеличением количества релапсов. При визуализации множественных очагов демиелинизации среднегодовая частота обострений составила $0,82 \pm 0,08$ обострений в год (медиана 0,8) по сравнению с визуализацией единичных очагов ($0,3 \pm 0,06$, медиана 0,3, $p=0,02$). Частота обострений была практически в 2 раза выше у детей с локализацией очагов в субкортикальных ($p=0,007$), юстакортикальных ($p=0,03$) областях, стволе мозга ($p=0,03$) и базальных ядрах ($p=0,03$).

Средний показатель тяжести обострений по EDSS составил $2,86 \pm 0,24$ балла (медиана 2 балла). Исходные параметры пациентов не оказали влияния на показатели EDSS при обострениях в течении заболевания, то есть тяжесть последующих обострений не зависела от возраста дебюта ОДЭ, его клинических проявлений, а также от тяжести состояния пациента в начале болезни. Более того, не обнаружено связи между тяжестью обострений с продолжительностью первой ремиссии и среднегодовой частотой обострений.

4.7 Окончательный диагноз у больных демиелинизирующими заболеваниями

К моменту окончания наблюдения у большинства пациентов (42 – 56%) заболевание имело рецидивирующий характер, в данной группе наиболее часто был установлен диагноз рассеянный склероз (32 – 76,2%), реже – рецидивирующий оптический неврит (7 – 16,7%), в 2х случаях отмечено мультифазное течение ОРЭМ и у одного пациента диагностирован нейрооптикомиелит. Среди пациентов с монофазным течением болезни (33 - 44%) доминировал изолированный оптический неврит (18 - 24%), на втором месте - острый рассеянный энцефаломиелит (9 - 12,0%), на третьем - идиопатический поперечный миелит (6 - 8%) (рисунок 19).

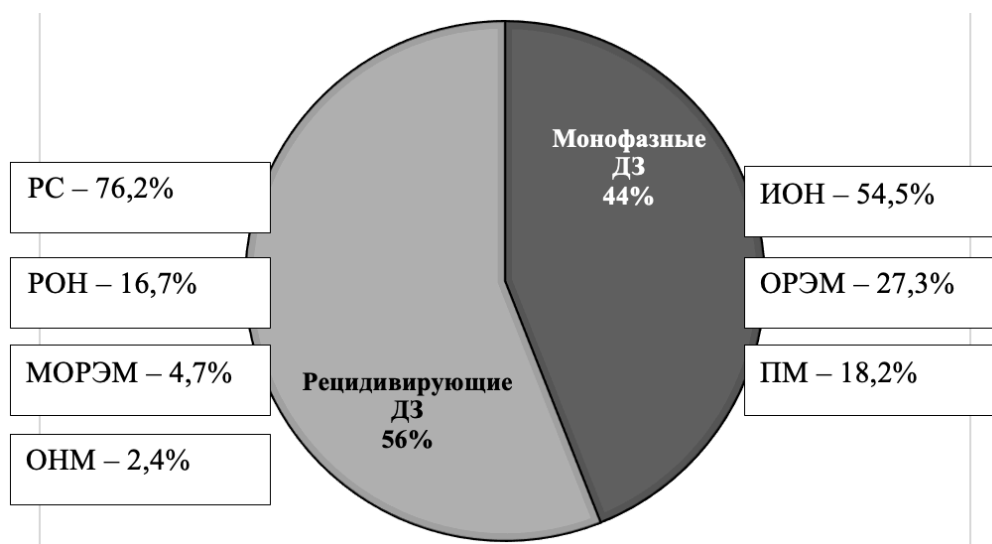


Рисунок 19 – Распределение пациентов с демиелинизирующими заболеваниями (ДЗ) по окончательному диагнозу. РС – рассеянный склероз, РОН – рецидивирующий оптический неврит, МОРЭМ – мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит, ОНМ – оптиконейромиелит, ИОН – идиопатический оптический неврит, ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит, ПМ – поперечный миелит.

Среди больных рассеянным склерозом лиц мужского пола было 14 (43,7%), женского пола – 18 (56,3%), $p=0,44$. Дебют рассеянного склероза наступил в $13,3 \pm 2,24$ лет (медиана 14 лет), что было достоверно позднее, чем у пациентов с другими вариантами ОДЭ, $p < 0,001$. Истинно «педиатрический» рассеянный склероз с дебютом до 10 лет отмечался лишь у 4 больных. Анализ факторов анамнеза жизни при рассеянном склерозе не показал статистически значимых различий с другими демиелинизирующими заболеваниями, а также с представителями группы контроля. Первый эпизод демиелинизации при рассеянном склерозе был спровоцированным в половине случаев (56,3%), $p=0,87$.

Из Таблицы 26 следует, что наиболее частым первым проявлением рассеянного склероза были симптомы поражения ствола головного мозга (37,5%) и мозжечковые нарушения (31,3%), эти признаки статистически достоверно отличали дебют рассеянного склероза от других демиелинизирующих заболеваний ($p < 0,001$ и $p=0,006$, соответственно). С одинаковой частотой регистрировались пирамидный синдром, поперечный миелит и оптический неврит (по 21,9%).

Сенсорные нарушения в качестве инициального синдрома рассеянного склероза были представлены в меньшем проценте случаев (9,4%).

Таблица 26 – Клинические проявления дебюта рассеянного склероза

Признак	Пациенты с РС, n=32	Пациенты с другими ДЗ, n=43	p-уровень
Пол, ж/м, абс.	18/14	28/15	p=0,435
Возраст, M±SD (Медиана)	13,3±2,2 (14,0)	9,9±3,8 (9,0)	p<0,001
Наличие провоцирующего фактора, абс., (%)	18 (56,3%)	25 (58,1%)	p=0,870
Энцефалопатия	1 (3,1%)	4 (9,3%)	p=0,289
Оптический неврит	7 (21,9%)	29 (67,4%)	p<0,001
Поражение ствола головного мозга	12 (37,5%)	2 (4,7%)	p<0,001
Мозжечковые нарушения	10 (31,3%)	3 (7,0%)	p=0,006
Поперечный миелит	7 (21,9%)	8 (18,6%)	p=0,726
Пирамидные нарушения	7 (21,9%)	6 (14,0%)	p=0,370
Чувствительные нарушения	3 (9,4%)	1 (2,3%)	p=0,179
Моносимптомная/полисимптомная клиника	23/9	37/6	p=0,129
EDSS, M±m (медиана)	2,3±0,2 (2,0)	2,8±0,1 (3,0)	p=0,021

РС – рассеянный склероз; ДЗ – демиелинизирующее заболевание

«Классический» дебют рассеянного склероза в виде моносимптомного клинически изолированного синдрома (КИС) отмечался у 23 пациентов (71,9%) в виде: стволового синдрома (n=7, 21,9%), оптического неврита (n=5, 15,6%), поперечного миелита (n=5, 15,6%), мозжечкового синдрома (n=4, 12,5%), полушарного синдрома (центральный гемипарез, гемигипестезия) (n=2, 6,2%) (Таблица 27). Полисимптомное начало рассеянного склероза отмечалось у 9 пациентов (21,1%), где преобладали мозжечковые, пирамидные и стволовые симптомы, в одном случае сочетавшиеся с признаками энцефалопатии. Степень тяжести неврологических расстройств по шкале EDSS в дебюте рассеянного склероза была достоверно меньше, чем при других вариантах демиелинизирующих заболеваний - 2,3±0,2 (медиана 2,0), p=0,021.

Таблица 27 – Распределение клинических симптомов при моно- и полисимптомном дебюте рассеянного склероза в детском возрасте

Рассеянный склероз	Моносимптомный дебют	Поражение ствола головного мозга	21,9%
		Оптический неврит	15,6%
		Поперечный миелит	15,6%
		Мозжечковые нарушения	12,5%
		Полушарный синдром	6,2%
	Полисимптомный дебют*	Мозжечковые нарушения	18,8%
		Пирамидные нарушения	18,8%
		Поражение ствола головного мозга	15,6%
		Чувствительные нарушения	9,4%
		Оптический неврит	6,25%
		Поперечный миелит	6,25%
		Энцефалопатия	3,1%

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания признаков у участников исследования

Анализ данных нейровизуализации при дебюте рассеянного склероза показал, что у подавляющего большинства больных (96,9%) имелись множественные (93,5%), реже - единичные (6,5%) очаги демиелинизации в ЦНС (Таблица 28).

У большинства больных уже в дебюте заболевания распространенность очагов соответствовала критериям диссеминации в пространстве по Barkhof (1997) - в 56,3% случаев и по McDonald (2010) – в 83,4% случаев, что достоверно отличало больных РС от других ДЗ ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно). Другой отличительной особенностью МР-картины при РС было наличие очагов с четким контуром без перифокального отека, они визуализировались в 81,3% случаев ($p=0,003$).

Таблица 28 – Результаты МРТ ЦНС в дебюте рассеянного склероза

МРТ-признаки	Больные РС, n=32, абс. (%*)	Больные с другими ДЗ, n=43, абс. (%*)	p-уровень
Нормальная картина МРТ головного мозга	1 (3,1)	23 (53,5)	p<0,001
Характеристика очагов головного мозга, % от патологических изменений			
Единичные (<5)	2 (6,5)	10 (50,0)	p<0,001
Множественные (>6)	29 (93,5)	10(50,0)	
ДВП, Barkhof (1997)	18 (58,1)	3 (15,0)	p=0,002
ДВП, McDonald (2010)	27 (87,1)	7 (35,0)	p<0,001
Только четкий контур очагов	26 (83,9)	9 (45,0)	p=0,003
Перифокальный отек	5 (16,1)	11(55,0)	
Крупные очаги более 20 мм	1 (3,2)	9 (45,0)	p<0,001
Gd+	8 (25,8)	3 (15,0)	p=0,500
T1-очаги	8 (25,8)	2 (10,0)	p=0,146
Локализация очагов, % от патологических изменений			
Перивентрикулярные области	27 (87,1)	6 (30,0)	p<0,001
Перпендикулярные мозолистому телу	13 (41,9)	0	p<0,001
Субкортикальные области	20 (64,5)	3 (15,0)	p<0,001
Юкстакортикальные зоны	6 (19,4)	3 (15,0)	p=0,690
Кора	1 (3,2)	2 (10,0)	p=0,315
Паравентрикулярные области	10 (32,3)	12 (60,0)	p=0,051
Ствол	22 (71,0)	5 (25,0)	p=0,001
Мозжечок	13 (41,9)	3 (15,0)	p=0,042
Мозолистое тело	14 (45,2)	3 (15,0)	p=0,026
Внутренняя капсула	1 (3,2)	2 (10,0)	p=0,315
Зрительные нервы	3 (9,7)	5 (25,0)	p=0,141
Подкорковые ядра	6 (19,4)	6 (30,0)	p=0,382
Спинной мозг (СМ):	8 (25,8)	8 (40,0)	p=0,340
- шейный отдел СМ	8 (100,0)	4 (50,0)	p=0,021
- грудной отдел СМ	3 (37,5)	7 (87,5)	p=0,067
- частичный/полный миелит	7/1	1/7	p=0,003
- Очаг до 2 сегментов спинного мозга	7 (87,5)	2 (25,0)	p=0,011

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за сочетания признаков у участников исследования; РС – рассеянный склероз; ДЗ – демиелинизирующее заболевание; ДВП – диссеминация в пространстве

По локализации очаги демиелинизации при РС достоверно чаще по сравнению с другими ОДЭ были перивентрикулярными (87,1%, $p<0,001$), субкортикальными (64,5%, $p<0,001$), стволовыми (71,0%, $p=0,001$), обнаруживались в мозжечке (41,9%, $p=0,042$), мозолистом теле (45,2%, $p=0,026$) и перпендикулярно ему (41,9%, $p<0,001$). Спинальные очаги также имели ряд отличительных черт: они располагались в шейном отделе спинного мозга (100% всех спинальных очагов при РС, $p=0,021$), были латерализованы к периферии его поперечника (87,5%, $p=0,003$) и занимали не более 2 сегментов спинного мозга на всем протяжении (87,5%, $p=0,011$).

Оценка параметров иммунитета в дебюте РС показала, что у больных по сравнению с группой контроля отмечался нейтрофилез ($4,01\pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,01$), достоверное повышение иммуноглобулинов класса М ($1,89\pm 0,17$ г/л, $p=0,02$) и G ($13,29\pm 0,91$ г/л, $p=0,04$), снижение субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD3+ ($1,30\pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$, $p<0,001$), CD8+ ($0,36\pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, $p<0,001$) и повышение иммунорегуляторного индекса ($2,60\pm 0,26$, $p<0,001$). Со стороны системы фагоцитоза было зафиксировано снижение спонтанного ($6,76\pm 0,40$, $p=0,003$) и стимулированного фагоцитарного числа ($6,56\pm 0,39$, $p<0,001$) (Таблица 29).

При сопоставлении показателей иммунитета у больных РС с другими ДЗ достоверные отличия касались субпопуляций лимфоцитов: отмечалось снижение уровня CD20+ в 2,5 раза ($p<0,001$), CD3+ - в 1,4 раза ($p=0,02$), CD8+ - в 2,2 раза ($p<0,001$), что отразилось на показателе CD4+/CD8+, он был достоверно выше при РС ($p<0,001$).

Таблица 29 - Иммунологические показатели при дебюте РС (M±m)

Показатели	Обследуемые группы		
	Пациенты с РС, n=19	Пациенты с другими ДЗ, n=23	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,72±0,52²	9,22±0,94	5,02±0,28
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	4,01±0,52¹	5,87±0,99	2,24±0,13
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,48±0,09	0,52±0,41	0,29±0,03
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2,16±0,20	2,69±0,21	2,22±0,17
IgA (г/л)	1,64±0,14	1,60±0,15	1,55±0,11
IgM (г/л)	1,89±0,17¹	1,80±0,15	1,33±0,06
IgG (г/л)	13,29±0,91¹	13,43±1,04	11,43±0,37
ЦИК (y.e.)	43,06±3,95¹	43,91±6,89	53,05±3,87
CD20+ (10 ⁹ /л)	0,31±0,03²	0,76±0,09	0,25±0,02
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,30±0,13^{1,2}	1,79±0,14	1,66±0,14
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,86±0,08	1,06±0,14	0,91±0,05
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,36±0,04^{1,2}	0,78±0,08	0,67±0,06
CD16+ (10 ⁹ /л)	0,10±0,05^{1,2}	0,52±0,20	0,23±0,03
CD4+/CD8+	2,60±0,26^{1,2}	1,43±0,13	1,49±0,10
ФАН спонтан. (%)	59,81±5,41	59,29±6,13	69,71±3,35
ФАН стимул. (%)	70,00±6,88	72,83±4,54	84,38±1,80
АКФН спонтан. (10 ⁹ /л)	2,96±0,69	2,95±0,64	1,57±0,11
АКФН стимул. (10 ⁹ /л)	3,60±0,88	3,65±0,88	1,90±0,11
ФЧ спонтан. (ед.)	6,76±0,40^{1,2}	7,99±0,31	8,45±0,23
ФЧ стимул. (ед.)	6,56±0,39¹	7,21±,38	8,96±0,10

1 – различие между группой РС и здоровыми детьми с уровнем значимости $p < 0,05$;

2 – различие показателей у детей с РС и другими ДЗ с уровнем значимости $p < 0,05$; РС – рассеянный склероз; ДЗ – демиелинизирующее заболевание; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

В группе детей с изолированным оптическим невритом (ИОН) (n=18) преобладали девочки (72%), как и во всей группе исследования, без статистической достоверности ($p=0,28$). Средний возраст пациентов в этой категории составил $10,6 \pm 4,2$ лет (медиана – 10,5 лет), что также не отличало их от пациентов с другими ДЗ, $p=0,39$. По анамнестическим и клиническим факторам группа больных оптическим невритом была сопоставима с остальными представителями группы исследования (Таблица 30).

Таблица 30 – Клинические характеристики изолированного оптического неврита

Признак	Пациенты с ИОН, n=18	Пациенты с другими ДЗ, n=57	р- уровень
Пол, ж/м, абс.	13/5	33/24	p=0,277
Возраст, (Медиана) M±SD	10,6±4,2 (10,5)	11,6±3,5 (12)	p=0,409
Наличие провоцирующего фактора, абс., (%)	7 (38,9)	36 (63,2)	p=0,070
EDSS, (Медиана) M±m	2,5±0,2 (2,0)	2,6±0,1 (2,5)	p=0,409

ИОН – изолированный оптический неврит; ДЗ – демиелинизирующее заболевание

У трети больных ИОН (38,9%) при проведении МРТ центральной нервной системы были выявлены очаги демиелинизации, но во всех случаях они были единичными и в большинстве случаев – с четким контуром края (Таблица 31). Преимущественной локализацией очагов было паравентрикулярное белое вещество полушарий головного мозга (85,7%, p=0,014). При оптическом неврите не встречались инфратенториальные очаги и очаги с вовлечением серого вещества.

При иммунологическом исследовании существенных сдвигов в показателях иммунограммы у больных с ИОН по сравнению со здоровыми детьми не было установлено (Таблица 32). Отмечалось повышение моноцитов в 1,4 раза (p=0,03) и CD20+ - в 3,6 раз (p=0,003). По сравнению с пациентами с другими демиелинизирующими заболеваниями, больные с ИОН имели достоверно более высокий уровень CD8+ - $1,04 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$ (p=0,004).

Таблица 31 - Результаты МРТ головного мозга при ИОН

МРТ-признаки	Больные ИОН, n=18, абс. (%*)	Больные с другими ДЗ, n=57, абс. (%*)	p-уровень
Нормальная картина МРТ головного мозга	11 (61,1)	13 (22,8)	p=0,002
Характеристика очагов головного мозга, % от патологических изменений			
Единичные (<5)	7 (100,0)	5 (11,4)	p<0,001
Множественные (>6)	0	39 (88,6)	
Только четкий контур очагов	6 (85,7)	29 (65,9)	p=0,294
Перифокальный отек	1 (14,3)	15 (34,1)	
Крупные очаги более 20 мм	0	10 (22,7)	p=0,192
Локализация очагов, % от патологических изменений			
Перивентрикулярные области	1 (13,3)	32 (72,7)	p=0,003
Перпендикулярные мозолистому телу	0	13 (29,5)	p=0,090
Субкортикальные области	0	23 (52,3)	p=0,010
Юкстакортикальные зоны	0	7 (15,9)	p=0,187
Кора	0	3 (6,8)	p=0,476
Паравентрикулярные области	6 (85,7)	16 (36,4)	p=0,014
Ствол	0	27 (61,4)	p=0,003
Мозжечок	0	16 (36,4)	p=0,054
Мозолистое тело	1 (13,3)	16 (36,4)	p=0,250
Внутренняя капсула	1 (13,3)	2 (4,5)	p=0,309
Зрительные нервы	2 (28,6)	6 (13,6)	p=0,313
Подкорковые ядра	0	12 (27,3)	p=0,114
Спинальный мозг	0	16 (36,4)	p=0,122

ИОН – изолированный оптический неврит; ДЗ – демиелинизирующее заболевание

Одиннадцати пациентам был установлен диагноз острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), двое из них (18,2%) имели второй эпизод неврологической дисфункции через 4 и 23 месяца, им был диагностирован мультифазный ОРЭМ. Мальчики преобладали в структуре больных с ОРЭМ (63,6%), хотя и статистически недостоверно по сравнению с другими вариантами ДЗ (p=0,07). Средний возраст дебюта ОРЭМ составил 7,5±3,5 лет (медиана 7 лет), он был самым младшим среди всех демиелинизирующих заболеваний (p=0,0006).

Таблица 32 – Иммунологические показатели при ИОН (M±m)

Показатели	Обследуемые группы		
	Пациенты с ИОН, n=7	Пациенты с другими ДЗ, n=35	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,18±0,69	7,64±1,03	5,02±0,28
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	3,28±0,93	5,29±0,66	2,24±0,13
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,42±0,06¹	0,51±0,07	0,29±0,03
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2,88±0,50	2,37±0,15	2,22±0,17
IgA (г/л)	1,45±0,22	1,65±0,11	1,55±0,11
IgM (г/л)	1,31±0,73²	1,95±0,12	1,33±0,06
IgG (г/л)	13,48±0,77	12,79±1,73	11,43±0,37
ЦИК (у.е.)	26,00±10,86²	47,03±4,28	53,05±3,87
CD20+ (10 ⁹ /л)	0,89±0,18¹	0,51±0,07	0,25±0,02
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,96±0,24	1,47±0,11	1,66±0,14
CD4+ (10 ⁹ /л)	1,06±0,14	0,93±0,10	0,91±0,05
CD8+ (10 ⁹ /л)	1,04±0,15²	0,50±0,05	0,67±0,06
CD16+ (10 ⁹ /л)	0,29±0,09	0,34±0,14	0,23±0,03
CD4+/CD8+	1,21±0,34	2,06±0,17	1,49±0,10
ФАН спонтан. (%)	63,23±10,50	58,46±4,60	69,71±3,35
ФАН стимул. (%)	71,00±9,26	71,96±4,22	84,38±1,80
АКФН спонтан. (10 ⁹ /л)	2,68±0,85	3,03±0,56	1,57±0,11
АКФН стимул. (10 ⁹ /л)	2,85±1,02	3,83±0,75	1,90±0,11
ФЧ спонтан. (ед.)	7,75±0,75	7,46±0,28	8,45±0,23
ФЧ стимул. (ед.)	7,31±0,89	6,87±0,28	8,96±0,10

1 – различие между группой ИОН и здоровыми детьми с уровнем значимости $p < 0,05$

2 – различие показателей у детей с ИОН и другими ДЗ с уровнем значимости $p < 0,05$; ИОН – изолированный оптический неврит; ДЗ – демиелинизирующее заболевание; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

По данным анамнеза жизни среди всех проанализированных факторов у больных ОРЭМ в половине случаев отмечались частые респираторные заболевания (54,5%), что достоверно превышало этот показатель среди других ДЗ ($p = 0,006$). Установлено, что именно постинфекционный вариант ОРЭМ доминировал в исследуемой группе – 90,9%, $p = 0,001$.

Клиническая картина ОРЭМ отличалась высокой представленностью симптомов энцефалопатии (36,4%, $p < 0,001$), двигательных нарушений (54,5%, $p < 0,001$) и полисимптомной клинической картины (54,5%, $p = 0,02$). По остальным клиническим признакам дебют ОРЭМ был сопоставим с другими вариантами ДЗ (Таблица 33).

Таблица 33 – Клинические признаки ОРЭМ

Признак	Пациенты с ОРЭМ, n=11	Пациенты с другими ДЗ, n=64	p-уровень
Пол, ж/м, абс.	4/7	42/22	p=0,066
Возраст, M±SD (Медиана)	7,5±3,5	12,0±3,3	p<0,001
Наличие провоцирующего фактора, абс., (%)	10 (90,9)	33 (51,6)	p=0,015
Энцефалопатия, абс., (%)	4 (36,4)	1 (1,6)	p<0,001
Оптический неврит, абс., (%)	4 (36,4)	32 (50,0)	p=0,403
Поражение ствола головного мозга, абс., (%)	9 (81,8)	52 (81,3)	p=0,964
Мозжечковые нарушения, абс., (%)	3 (27,3)	10 (15,6)	p=0,346
Поперечный миелит, абс., (%)	1 (9,1)	14 (21,9)	p=0,327
Пирамидные нарушения, абс., (%)	6 (54,5)	7 (10,9)	p<0,001
Чувствительные нарушения, абс., (%)	1 (9,1)	3 (4,7)	p=0,548
Моносимптомная/ полисимптомная клиника, абс.	5/6	9/55	p=0,020
EDSS, M±m (Медиана), балл	3,1±0,3 (3,0)	2,5±0,1 (2,5)	p=0,080

с

По данным нейровизуализации при ОРЭМ выявили преимущественно многоочаговый демиелинизирующий процесс. Очаги имели свои отличительные особенности: они, в основном, были крупные по размеру (81,2%) и имели нечеткий контур края, обусловленный перифокальным отеком (90,9%), p<0,001 (Таблица 34). Преимущественной локализацией очагов при ОРЭМ было глубокое серое вещество (54,5%), ни при каком другом варианте ДЗ подкорковые ядра не были поражены с такой частотой (p=0,006).

Таблица 34 – Результаты МРТ головного и спинного мозга при ОРЭМ

МРТ-признаки	Больные ОРЭМ, n=11, абс. (%*)	Больные с другими ДЗ, n=64, абс. (%*)	p-уровень
Нормальная картина МРТ головного мозга	0	24 (37,5)	p=0,014
Характеристика очагов головного мозга, % от патологических изменений			
Единичные (<5)	1(9,1)	11 (27,5)	p=0,422
Множественные (>6)	10 (90,9)	29 (72,5)	
ДВП, Barkhof (1997)	3 (27,3)	18 (45,0)	p=0,290
ДВП, McDonald (2010)	6 (54,5)	28 (70,0)	p=0,336
Только четкий контур очагов	1 (9,1)	34 (85,0)	p<0,001
Перифокальный отек	10 (90,9)	6 (15,0)	
Крупные очаги более 20 мм	9 (81,2)	1 (2,5)	p<0,001
Gd+	3 (42,9)	8 (42,1)	p=0,973
T1-очаги	1 (9,1)	6 (15,0)	p=0,614
Локализация очагов, % от патологических изменений			
Перивентрикулярные области	5 (45,5)	28 (70,0)	p=0,131
Перпендикулярные мозолистому телу	0	13 (32,5)	p=0,026
Субкортикальные области	3 (27,3)	20 (50,0)	p=0,180
Юкстакортикальные зоны	3 (27,3)	6 (15,0)	p=0,344
Кора	2 (18,2)	1 (2,5)	p=0,050
Паравентрикулярные области	5 (45,5)	17 (42,5)	p=0,861
Ствол	5 (45,5)	22 (55,0)	p=0,574
Мозжечок	3 (27,3)	13 (32,5)	p=0,741
Мозолистое тело	1 (9,1)	16 (40,0)	p=0,054
Внутренняя капсула	1 (9,1)	2 (5,0)	p=0,610
Зрительные нервы	3 (27,3)	5 (12,5)	p=0,233
Подкорковые ядра	6 (54,5)	6 (15,0)	p=0,006
Спинной мозг	1 (9,1)	15 (23,4)	p=0,006

ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; ДЗ – демиелинизирующее заболевание

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия сочетания признаков у участников исследования; ДВП – диссеминация в пространстве.

Изменения иммунного гомеостаза при ОРЭМ были представлены лейкоцитозом ($12,91 \pm 1,78 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), нейтрофилезом ($9,04 \pm 1,7378 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), моноцитозом ($0,88 \pm 0,2078 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), островоспалительной реакцией со стороны гуморального иммунитета – повышение иммуноглобулинов класса М в 1,9 раз ($p = 0,001$) и циркулирующих иммунных комплексов до

60,29±10,42 у.е. (p=0,03), а также повышением В-лимфоцитов в 2,4 раза (p=0,003). Эти островоспалительные изменения, вероятно, были обусловлены большим процентом постинфекционного ОРЭМ в группе исследования (90,9%). От других вариантов ДЗ показатели иммунитета при ОРЭМ отличались по этим же параметрам (Таблица 35).

Таблица 35 – Иммунологические показатели при ОРЭМ (M±m)

Показатели	Обследуемые группы		
	Пациенты с ОРЭМ, n=7	Пациенты с другими ДЗ, n=35	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	12,91±1,78^{1, 2}	7,13±0,48	5,02±0,28
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	9,04±1,73^{1, 2}	4,13±0,51	2,24±0,13
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,88±0,20^{1, 2}	0,42±0,05	0,29±0,03
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2,89±0,32	2,35±0,17	2,22±0,17
IgA (г/л)	2,01±0,31	1,54±0,10	1,55±0,11
IgM (г/л)	2,58±0,23^{1, 2}	1,69±0,11	1,33±0,06
IgG (г/л)	15,29±2,47	12,98±0,67	11,43±0,37
ЦИК (у.е.)	60,29±10,42¹	40,17±4,34	53,05±3,87
CD20+ (10 ⁹ /л)	0,61±0,08¹	0,57±0,09	0,25±0,02
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,66±0,07	1,51±0,13	1,66±0,14
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,85±0,06	0,98±0,10	0,91±0,05
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,57±0,05	0,57±0,07	0,67±0,06
CD16+ (10 ⁹ /л)	0,43±0,10²	0,30±0,15	0,23±0,03
CD4+/CD8+	1,54±0,12	2,04±0,19	1,49±0,10
ФАН спонтан. (%)	47,25±10,26	61,25±4,53	69,71±3,35
ФАН стимул. (%)	68,50±7,88	72,28±4,24	84,38±1,80
АКФН спонтан. (10 ⁹ /л)	5,29±2,30	2,62±0,41	1,57±0,11
АКФН стимул. (10 ⁹ /л)	6,79±3,13	3,12±0,51	1,90±0,11
ФЧ спонтан. (ед.)	7,73±0,61	7,49±0,29	8,45±0,23
ФЧ стимул. (ед.)	7,22±0,39¹	6,92±0,32	8,96±0,10

1 – различие между группой ОРЭМ и здоровыми детьми с уровнем значимости p<0,05

2 – различие показателей у детей с ОРЭМ и другими ДЗ с уровнем значимости p<0,05; ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; ДЗ – демиелинизирующее заболевание; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

Приводим пример наблюдения пациента с редким вариантом мультифазного ОРЭМ.

Клинический пример.

Мальчик Н., 5 лет 10 месяцев, история болезни №Н-51234.

В отделение неврологии поступил ребенок с жалобами на нарушение глотания, носовой оттенок голоса, слабость в конечностях, передвижение только в пределах кровати, истощаемость эмоций и уровня активности.

Из анамнеза было известно, что ребенок заболел за 2 недели до поступления в клинику. Отмечалось повышение температуры до 38,5 градусов, боль в горле, влажный кашель. Через 6 дней после начала болезни появилось поперхивание при глотании пищи, гнусавость голоса, асимметрия лица, повышенная слабость, головная боль. При поступлении состояние было тяжелым за счет симптомов интоксикации, астении, ограничения двигательной активности, нарушения глотания. Имелись признаки двустороннего гнойного синусита. Ребенок находился в ясном сознании, ориентирован верно, внимание рассеяно, быстро истощался. Отмечалась ригидность затылочных мышц. Зрачки округлой формы, анизокории не было. Глазодвижения не ограничены. Лицо симметрично, мимика выражена достаточно. Чувствительность на лице не изменена, точки Валле безболезненны. Нистагма не было. Слух не снижен. Глотание нарушено, питание через назогастральный зонд. Асимметрия небной занавески с гипотонией правой половины. Снижение небного рефлекса справа. Назолалия. Легкая девиация языка вправо. Рефлексы орального автоматизма не вызывались. Мышечный тонус в конечностях диффузно умеренно снижен. Сила мышц рук и ног снижена до 4 баллов, симметрично. Сухожильные рефлексы симметричны, слегка оживлены. Брюшные рефлексы снижены. Атипичные стопные знаки вызывались с 2 сторон. Тяжесть неврологического дефицита оценена в 3 балла по EDSS.

Исследование ликвора выявило невысокий лимфоцитарный плеоцитоз ($80 \cdot 10^6/\text{л}$, 86% лимфоциты, 14% нейтрофилы), клеточно-белковую диссоциацию. Методом полимеразной цепной реакции исключено наличие в ликворе возбудителей известных бактериальных и вирусных инфекций. По данным МРТ головного мозга выявлен крупный очаг демиелинизации в области продолговатого мозга размером $20 \times 10 \times 14$ мм с перифокальным отеком, вызывавшим отек ствола головного мозга (рисунок 20). Также определялись фокусы повышенного сигнала в коре и субкортикально в лобных долях, островке височной доли справа размером до 5-10 мм. После введения контраста участков его накопления не выявлено.

С учетом обширного гнойного процесса со стороны пазух носа, от кортикостероидной терапии решено было воздержаться. Ребенку проводилась антибактериальная терапия, внутривенные иммуноглобулины, метаболическая терапия, на фоне которой отмечалась положительная динамика в виде увеличения активности, ребенок стал садиться, речь стала более четкой, уменьшились проявления дисфагии. Однако на 5 сутки лечения наметилась отрицательная динамика в состоянии, заключающаяся в прогрессировании энцефалопатии – возникла вялость, невнимательность, латенция при ответе на вопросы и ответы не по существу, утрата ориентировки в месте, сонливость, мальчик стал упускать мочу. Со стороны очаговой неврологической симптоматики появилось усугубление дисфагии, акцент сухожильных рефлексов слева.

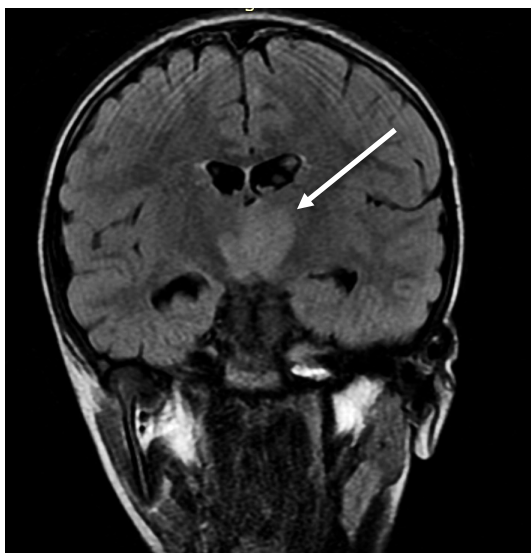


Рисунок 20 - МР-томограммы больного в период первого эпизода ОРЭМ в режиме Dark fluid. Отмечается асимметричное повышение сигнала в области ствола головного мозга с нечетким контуром двух сторон.

Параллельно клиническому ухудшению отмечалась отрицательная динамика МРТ головного мозга в виде появления новых, в том числе крупных, очагов с нечетким контуром в обоих таламусах, в коре и субкортикальном белом веществе обеих лобных долей (рисунок 21).



Рисунок 21 - МР-томограмма головного мозга больного во время второй волны первого эпизода ОРЭМ в режиме FLAIR. Патологический МР-сигнал в области подкорковых ядер, ствола головного мозга, в субкортикальном белом веществе правого полушария. Видна асимметрия поражения.

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, продолжена антибактериальная и метаболическая терапия. К 32 суткам болезни очаговая неврологическая симптоматика почти полностью регрессировала: купировалась дисфагия, восстановлена сила конечностей, ребенок стал сам есть и передвигаться в пределах отделения. Сохранялась назолалия и легкий когнитивный дефицит в виде неудержания внимания, снижения памяти на текущие события, а также астения.

По данным МРТ головного мозга через 3 месяца после регресса неврологической симптоматики визуализировались признаки легкой перивентрикулярной лейкоэнцефалопатии и минимально выраженный глиоз в области левого таламуса. Ребенок регулярно наблюдался неврологом. В течение года он полностью восстановил утраченные функции, сохранялся легкий дефицит внимания и импульсивность (по 6 баллов в каждой группе по опроснику DSM-V). Он успешно окончил 1 класс общеобразовательной школы.

Второй эпизод неврологической дисфункции возник через 2 года после первого и развивался по подобному сценарию. На фоне вирусно-бактериальной инфекции с гайморосфеноэтомидитом развернулся менингеальный синдром, боли в нижних конечностях и спине, выраженная слабость в ногах и анестезия нижней половины тела, задержка мочи. Ребенок был госпитализирован в стационар. При осмотре были выражены признаки энцефалопатии в виде умеренного психомоторного возбуждения, не требующего седации. Со стороны черепных нервов патологии не выявлено. Отмечалась нижняя вялая параплегия, тотальная гипестезия по проводниковому типу ниже уровня С8, задержка мочи, зияние ануса.

Проведен клинический анализ ликвора, выявлена умеренная гиперпротеинария (белок — 0,97 г/л), смешанный плеоцитоз (61×10^6 /л (нейтрофилы 23%, лимфоциты 67%, моноциты 1%, единичные макрофаги и эозинофилы). Исключена инфекционная этиология заболевания методом ПЦР ликвора. На МР-томограммах головного мозга визуализированы множественные гиперинтенсивные на T2-ВИ и FLAIR очаги неправильной формы с нечеткими контурами, с незначительным снижением диффузии, без накопления контраста, расположенные субкортикально и юкстакортикально в лобных, теменных, височных и затылочных долях, так же более крупные асимметричные очаги в подкорковых ядрах, в структуре моста, в мозжечковых ножках, в продолговатом мозге. Проведена МРТ спинного мозга, выявлено повышение МР-сигнала от спинного мозга на протяжении С3-L3, очаги в шейном отделе на уровне С4-С6, грудном отделе на уровне Th2-Th7, с небольшим утолщением спинного мозга в месте очагов (рисунок 22). Ребенку проведено этапное купирование обострения с использованием метилпреднизолона, внутривенных иммуноглобулинов, плазмафереза, симптоматической и реабилитационной терапии. Удалось достичь положительной динамики в виде снижения уровня анестезии от Th-12, но сохранялась нижняя вялая параплегия и тазовые нарушения. Период

наблюдения пациента составил 4 года. Уровень инвалидизации к окончанию наблюдения составил 5 баллов по шкале EDSS.



Рисунок 22 - МР-томограмма спинного мозга больного во время второго эпизода ОРЭМ в режиме Т2. На протяжении С4-С6 и Th2-Th7 определяется повышение МР-сигнала.

В представленном клиническом примере у пациента было двухволновое течение первого эпизода демиелинизации с регрессом неврологической симптоматики и второй эпизод с грубым остаточным дефицитом. Каждое событие сопровождалось симптомами энцефалопатии, полифокальными неврологическими проявлениями и характерной МР-картиной ОРЭМ.

Среди больных рецидивирующим оптическим невритом (РОН) ($n=7$) преобладали девочки (85,7%), как и во всей исследуемой популяции, $p=0,16$. Средний возраст больных при РОН составил $11,9 \pm 2,7$ лет (медиана 13 лет), $p=0,89$. Факторы анамнеза жизни и заболевания, а также тяжесть неврологической симптоматики по шкале EDSS у больных с РОН не отличались от других представителей группы исследования (Таблица 36).

Только у одного пациента с РОН (14,3%) имелись изменения при нейровизуализации в виде двух небольших очагов демиелинизации в

паравентрикулярном белом веществе, то есть для больных с РОН не было характерным наличие очагов по данным МРТ ЦНС ($p=0,001$).

Таблица 36 – Клинические характеристики РОН

Признак	Пациенты с РОН, n=7	Пациенты с другими ДЗ, n=68	p-уровень
Пол, ж/м, абс.	6/1	40/28	$p=0,164$
Возраст, М±SD (Медиана)	11,9±2,3 (13)	11,3±3,8 (12)	$p=0,891$
Наличие провоцирующего фактора, абс., (%)	2 (28,6)	41 (60,3)	$p=0,106$
EDSS, М±m (Медиана)	3,0±0,2 (3,0)	2,6±0,1 (2,5)	$p=0,202$

РОН – рецидивирующий оптический неврит; ДЗ – демиелинизирующее заболевание

Иммунограмма в дебюте рецидивирующих оптических невритов практически соответствовала данным здоровых детей, кроме повышенных показателей В-лимфоцитов в 4,36 раз ($p=0,004$) и CD8+ лимфоцитов в 1,5 раза ($p=0,03$). По этим же иммунологическим параметрам больные РОН отличались от пациентов с другими ДЗ ($p=0,006$ и $p=0,007$, соответственно) (Таблица 37).

Таблица 37 – Иммунологические показатели при РОН (М±m)

Показатели	Обследуемые группы		
	Пациенты с РОН, n=4	Пациенты с другими ДЗ, n=38	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты ($10^9/л$)	5,65±0,65	8,35±0,64	5,02±0,28
Нейтрофилы ($10^9/л$)	2,24±0,46	5,22±0,62	2,24±0,13
Моноциты ($10^9/л$)	0,25±0,05	0,52±0,06	0,29±0,03
Лимфоциты ($10^9/л$)	3,09±0,39	2,37±0,16	2,22±0,17
IgA (г/л)	1,74±0,16	1,60±0,11	1,55±0,11
IgM (г/л)	1,26±0,20	1,90±0,12	1,33±0,06
IgG (г/л)	10,15±0,16	13,70±0,74	11,43±0,37
ЦИК (у.е.)	27,00±8,55	45,26±4,40	53,05±3,87
CD20+ ($10^9/л$)	1,09±0,13^{1,2}	0,49±0,63	0,25±0,02
CD3+ ($10^9/л$)	2,17±0,42	1,46±0,10	1,66±0,14
CD4+ ($10^9/л$)	1,64±0,52	0,87±0,06	0,91±0,05
CD8+ ($10^9/л$)	1,00±0,09^{1,2}	0,52±0,05	0,67±0,06
CD16+ ($10^9/л$)	0,24±0,06	0,34±0,13	0,23±0,03
CD4+/CD8+	1,56±0,41	1,99±0,17	1,49±0,10
ФАН спонтан. (%)	69,00±17,09	58,15±4,23	69,71±3,35
ФАН стимул. (%)	80,25±11,97	70,40±3,98	84,38±1,80
АКФН спонтан. ($10^9/л$)	1,66±0,56	3,14±0,52	1,57±0,11
АКФН стимул. ($10^9/л$)	1,84±0,45	3,91±0,71	1,90±0,11
ФЧ спонтан. (ед.)	8,88±0,39²	7,30±0,28	8,45±0,23
ФЧ стимул. (ед.)	7,93±0,86	6,80±0,29	8,96±0,10

1 – различие между группой РОН и здоровыми детьми с уровнем значимости $p<0,05$

2 – различие показателей у детей с РОН и другими ДЗ с уровнем значимости $p<0,05$; РОН – рецидивирующий оптический неврит; ДЗ – демиелинизирующее заболевание; ЦИК –

циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

Шести пациентам в исследуемой группе (8%) был установлен диагноз идиопатический поперечный миелит (ПМ). Среди них было 4 девочки и 2 мальчика ($p=0,78$ при сравнении с другими вариантами демиелинизирующих заболеваний). Средний возраст пациентов с ПМ составил $9,2\pm 3,2$ лет (медиана 8 лет) ($p=0,091$ при сравнении с возрастом при других ДЗ). При оценке анамнестических факторов было установлено, что больных поперечным миелитом с отягощенным анамнезом (16,7%) было достоверно меньше, чем при других вариантах ДЗ (72,5%) ($p=0,005$).

У больных с ПМ не было осложненного перинатального периода, не встречались неврологические заболевания до дебюта болезни.

В подавляющем большинстве дебют ПМ был спровоцирован действием инфекционного фактора (83,3%) и тяжесть неврологической симптоматики по шкале инвалидизации была умеренной (EDSS= $3,0\pm 0,3$ балла, медиана 3,3, $p=0,18$) (Таблица 38).

Таблица 38 – Клинические характеристики идиопатического поперечного миелита

Признак	Пациенты с ПМ, n=6	Пациенты с другими ДЗ, n=69	p-уровень
Пол, ж/м, абс.	4/2	42/27	$p=0,780$
Возраст, М±SD (Медиана)	$9,2\pm 3,2$ (8)	$11,5\pm 3,7$ (12)	$p=0,091$
Наличие провоцирующего фактора, абс., (%)	5 (83,3)	38 (55,1)	$p=0,179$
EDSS, М±m (Медиана)	$3,0\pm 0,3$ (3,3)	$2,6\pm 0,1$ (2,5)	$p=0,184$

ПМ – поперечный миелит; ДЗ – демиелинизирующее заболевание

У одного пациента с ПМ (16,7%) по данным церебральной МРТ был обнаружен очаг демиелинизации в паравентрикулярном белом веществе. У остальных больных поперечным миелитом картина МРТ головного мозга была нормальной (83,3%), $p=0,005$. То есть, для идиопатического поперечного миелита нетипичным было наличие церебральных очагов демиелинизации.

Иммунологические показатели при поперечном миелите не имели существенных отклонений как по сравнению с группой здоровых детей, так и с пациентами, имевшими другие демиелинизирующие заболевания (Таблица 39).

Таблица 39 - Иммунологические показатели при поперечном миелите (M±m)

Показатели	Обследуемые группы		
	Пациенты с ПМ, n=4	Пациенты с другими ДЗ, n=38	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	9,13±2,26	8,17±0,63	5,02±0,28
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	6,72±2,30	4,98±0,62	2,24±0,13
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,33±0,08	0,52±0,06	0,29±0,03
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,89±0,39	2,51±0,16	2,22±0,17
IgA (г/л)	1,11±0,33	1,64±0,11	1,55±0,11
IgM (г/л)	1,83±0,26	1,86±0,12	1,33±0,06
IgG (г/л)	14,37±2,11	13,28±0,72	11,43±0,37
ЦИК (у.е.)	59,60±18,89	43,55±4,43	53,05±3,87
CD20+ (с)	0,28±0,02	0,58±0,07	0,25±0,02
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,08±0,59	1,57±0,10	1,66±0,14
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,62±0,40	0,97±0,08	0,91±0,05
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,45±0,25	0,58±0,05	0,67±0,06
CD16+ (10 ⁹ /л)	1,72±1,72	0,35±0,12	0,23±0,03
CD4+/CD8+	1,30±0,21	1,96±0,16	1,49±0,10
ФАН спонтан. (%)	54,75±13,90	60,18±4,46	69,71±3,35
ФАН стимул. (%)	72,50±8,95	71,64±4,20	84,38±1,80
АКФН спонтан. (10 ⁹ /л)	2,38±1,08	3,04±0,52	1,57±0,11
АКФН стимул. (10 ⁹ /л)	3,50±1,56	4,65±0,70	1,90±0,11
ФЧ спонтан. (ед.)	7,70±0,31	7,49±0,30	8,45±0,23
ФЧ стимул. (ед.)	6,30±0,64	7,07±0,31	8,96±0,10

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число; ПМ – поперечный миелит; ДЗ – демиелинизирующее заболевание

Единственному пациенту в исследуемой группе был установлен диагноз нейрооптикомиелита. Приводим это наблюдение.

Клинический пример

Девочка С., 13 лет, история болезни № Н-3106.

Поступила с жалобами на нарушение стояния и ходьбы из-за слабости и боли в ногах, задержку мочи, повышение температуры до 37,5 градусов. Больна в течение недели: сначала появилась боль в спине на грудном уровне, в голених и коленях, затем чувство «онемения» и снижения чувствительности в стопах, голених, бедрах с постепенным распространением этого ощущения вверх, через 4 дня возникла слабость в ногах, которая нарастала постепенно и привела к трудностям передвижения, ей требовалась двусторонняя опора при стоянии, могла сделать не более 4 шагов с поддержкой. Через 1 день после начала двигательных расстройств появились трудности при мочеиспускании – императивные позывы, необходимость натуживания. Известно, что накануне появления неврологической симптоматики – за 15 дней – она перенесла

респираторное заболевание без подъема температуры, лечилась амбулаторно. Анамнез жизни был без особенностей.

При поступлении состояние расценено тяжелым по степени выраженности неврологического дефицита. Температура тела 37,7 градусов. Кожа и слизистые бледные, зев слегка гиперемирован. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ясные, ритмичные, живот вздут, перистальтика выслушивается, пальпируется плотный дистальный отдел толстого кишечника с урчанием газов, стула не было 4 дня. Также пальпировался наполненный мочевой пузырь над лонным сочленением. Свободного подтекания мочи не было, анус не зиял. В неврологическом статусе общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Обоняние сохранено. Глазные щели равны. Зрачки равны, их реакция на свет сохранена D=S. Глазодвижения в полном объеме D=S. Чувствительность на лице сохранена D=S. Точки Валле безболезненны D=S. Роговичный рефлекс сохранен D=S. Лицо симметрично, мимика живая D=S. Слух сохранен D=S. Нистагма нет D=S. Глотание, фонация, артикуляция в норме. Мягкое небо подвижно D=S. Рефлекс с задней стенки глотки сохранен D=S. Язык по средней линии. Положение на спине. Движения рук в полном объеме, сила рук 5 баллов D=S. Сухожильные рефлексы с рук оживлены D=S. Брюшные рефлексы не вызывались D=S. Сила мышц ног снижена до 2 баллов D=S. Отмечалась сухожильная гиперрефлексия в ногах D=S и обилие патологических стопных знаков. Выявлено проводниковое нарушение чувствительности: отсутствие тактильной чувствительности в обеих ногах и выше, до уровня Th9 D=S, снижение болевой чувствительности на этом же уровне D=S, снижение глубокой чувствительности в ногах D=S. Имелось нарушение тазовых функций по центральному типу, требовалась периодическая катетеризация мочевого пузыря. Степень выраженности неврологического дефицита по EDSS в дебюте заболевания составила 4,0 балла.

При проведении МРТ спинного мозга было определено протяженное повышение сигнала на T2-взвешанных изображениях на уровне C2-C7 и Th1-Th2 в белом и сером веществе, передних и задних столбах, по средней линии, без латерализации, без накопления контрастного вещества (рисунок 23). МР-картина головного мозга была без патологии. Кроме этого, применялся стандартный диагностический протокол для исключения альтернативной причины очагового поражения спинного мозга.

В ликворе отмечался невысокий лимфоцитарный плеоцитоз до 48 клеток/мкл, белково-клеточная диссоциация с уровнем белка 0,9 г/л. Методом ПЦР ликвора исключен инфекционный (бактериальный, вирусный) миелит. Анализ крови на специфические аутоантитела позволил исключить миелит при системных васкулитах и паранеопластический синдром.



Рисунок 23 – МРТ спинного мозга в боковой проекции демонстрирует LETM на протяжении C2-Th2 с перифокальным отеком

В иммунограмме больной отмечались неспецифические островоспалительные изменения: лейкоцитоз $16 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез $13,37 \times 10^9/\text{л}$ (79%) без палочкоядерного сдвига, повышение IgM 2,5 г/л, IgG 15,1 г/л, ЦИК 125 (Таблица 40). Пациентке был установлен диагноз «идиопатический поперечный миелит».

Таблица 40 – Иммунологические показатели пациентки С. с диагнозом оптиконеуромиелит в дебюте заболевания

Показатели	Данные больной С.	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	16,3	$5,02 \pm 0,28$
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	13,37	$2,24 \pm 0,13$
Моноциты ($10^9/\text{л}$)	0,55	$0,29 \pm 0,03$
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	2,38	$2,22 \pm 0,17$
IgA (г/л)	0	$1,55 \pm 0,11$
IgM (г/л)	2,5	$1,33 \pm 0,06$
IgG (г/л)	15,1	$11,43 \pm 0,37$
ЦИК (y.e.)	125	$53,05 \pm 3,87$
CD20+ (с)	0,26	$0,25 \pm 0,02$
CD3+ ($10^9/\text{л}$)	1,66	$1,66 \pm 0,14$
CD4+ ($10^9/\text{л}$)	1,01	$0,91 \pm 0,05$
CD8+ ($10^9/\text{л}$)	0,69	$0,67 \pm 0,06$
CD16+ ($10^9/\text{л}$)	3,43	$0,23 \pm 0,03$
CD4+/CD8+	1,5	$1,49 \pm 0,10$
ФАН спонтан. (%)	42	$69,71 \pm 3,35$
ФАН стимул. (%)	76	$84,38 \pm 1,80$
АКФН спонтан. ($10^9/\text{л}$)	1,69	$1,57 \pm 0,11$
АКФН стимул. ($10^9/\text{л}$)	3,1	$1,90 \pm 0,11$
ФЧ спонтан. (ед.)	7,7	$8,45 \pm 0,23$
ФЧ стимул. (ед.)	7,3	$8,96 \pm 0,10$

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

Проведена терапия глюкокортикостероидами, внутривенными иммуноглобулинами со значительным регрессом неврологической симптоматики – произошло купирование сенсорных, тазовых нарушений, сохранялась умеренная слабость в ногах до 2 баллов, спастическая походка.

Через 4 месяца больная вновь доставлена в стационар в рамках неотложной помощи в связи с развитием обострения заболевания – острой потери зрения. В течение суток до поступления развилась полная слепота левого глаза и снижение зрения справа с отсутствием боли при движениях глазными яблоками. Общеинфекционных, общемозговых и менингеальных знаков не было. В неврологическом статусе - легкая анизокория $S \geq D$, легкое снижение прямой фотореакции слева, признаки тетрапирамидной недостаточности, более выраженной в ногах в виде сухожильной гиперрефлексии с отсутствием брюшных рефлексов и слабостью в ногах с легким расстройством походки по спастическому типу.

Пациентка осмотрена офтальмологом. Зарегистрировано снижение остроты зрения на правом глазу до 0,4, на левом – счет пальцев у лица. При офтальмоскопии диски зрительных нервов с обеих сторон были гиперемированы, проминировали в стекловидное тело, границы их были ступеваны.

Проведена МРТ головного мозга, где были выявлены два продолженных очага в обоих зрительных нервах. Церебральных и новых спинальных очагов демиелинизации зарегистрировано не было.

По совокупности двух эпизодов демиелинизации с клиникой продольного поперечного миелита и двустороннего оптического неврита, характерной картиной МРТ спинного мозга с феноменом LETM, отсутствием церебральных фокусов, пациентке был установлен диагноз «оптиконейромиелит». Период наблюдения за больной составил 4 года. Новых эпизодов неврологической дисфункции на фоне проводимой терапии не было. Степень неврологического дефицита к концу наблюдения составила 1,0 балл по EDSS.

Таким образом, длительное наблюдение за пациентами с ОДЭ в детском возрасте (среднее время $5,2 \pm 4$ лет, медиана 4,3 года) позволило сделать несколько заключений по вариантам течения демиелинизирующих заболеваний.

Установлено, что у 56% больных были рецидивирующие заболевания с чередованием обострений и ремиссий. Путем сравнения основных клинико-инструментальных черт дебюта ОДЭ выявлены параметры, по которым представители монофазных и ремиттирующих заболеваний достоверно отличались. К ним отнесены возраст ≥ 11 лет ($p=0,000$), клиническая картина

поражения ствола головного мозга ($p=0,002$) и парциального миелита ($p=0,004$), наличие множественных очагов демиелинизации на базовых МР-томограммах головного мозга ($p=0,001$) с локализацией в перивентрикулярных ($p=0,002$), субкортикальных зонах ($p=0,001$), стволе мозга ($p=0,006$), очагов по типу «пальцев Доуссона» ($p=0,002$), фокусов с четким контуром края ($p=0,03$). Последующие обострения были также связаны с очагами в шейном отделе спинного мозга ($p=0,02$) и фокусами, смещенными к его периферии ($p=0,02$). Иммунологическим параметром, характерным для рецидивирующего течения, был повышенный иммунорегуляторный индекс ($CD4+/CD8+\geq 2,0$) ($p=0,01$).

Эти параметры стали основой для регрессионного анализа с использованием бинарной логистической регрессии, где в качестве независимых факторов риска развития рецидива уже в дебюте заболевания были определены возраст старше 11 лет (ОШ=1,34; 95% ДИ 1,11-1,61), клиника поражения ствола головного мозга в при ОДЭ (ОШ=7,00; 95% ДИ 1,10-1,61), визуализация множественных очагов демиелинизации, соответствующая критериям диссеминации McDonald (2010) (ОШ=8,6; 95% ДИ 2,24-33,07).

Проведена оценка показателей течения 42 случаев (56%) прогрессирующих демиелинизирующих заболеваний. Установлена обратная корреляционная связь между продолжительностью первой ремиссии и тяжестью неврологического дефицита в дебюте заболевания ($r = -0,31$, $p < 0,05$). Начало заболевания с клиники оптического неврита было связано с коротким периодом первой ремиссии ($11,26 \pm 3,46$ месяцев, медиана 3 месяца, $p=0,05$). Среднегодовая частота обострений (СГЧО) составила $0,8 \pm 0,5$, (медиана 0,8). СГЧО не зависела от клинических параметров дебюта и уменьшалась со временем. Обострения возникали в 2,5 раза чаще у больных с множественными очагами демиелинизации на МРТ головного мозга ($p=0,02$) и в 2 раза чаще при их локализации в субкортикальных ($p=0,007$), юкстакортикальных ($p=0,03$) областях, стволе мозга ($p=0,03$) и базальных ядрах ($p=0,03$).

Установлено, что самым частым демиелинизирующим заболеванием у детей в группе исследования был рассеянный склероз (43%).

Среди пациентов младшей возрастной группы достоверно преобладал острый рассеянный энцефаломиелит (32%, $p < 0,001$), а у старших детей – рассеянный склероз (59,6%, $p < 0,001$). При всех вариантах демиелинизирующих заболеваний доминировали лица женского пола (при РС - в 1,3 раза, при ОН – в 2,6 раз, при РОН – в 6 раз, при ПМ – в 2 раза), кроме больных с ОРЭМ, где недостоверно было больше мальчиков (в 1,75 раз, $p = 0,066$).

По данным анамнеза жизни выявлено, что больные ОРЭМ достоверно чаще переносили острые респираторные заболевания до эпизода неврологической дисфункции (54,5%, $p = 0,006$), а пациенты с поперечным миелитом, наоборот, имели существенно менее отягощенный соматический фон (16,7%, $p = 0,005$).

Значение провоцирующего фактора доказано только в группе больных ОРЭМ, где он встречался в 90,9% случаев ($p = 0,015$). Среди пациентов с моносимптомным дебютом наиболее часто встречался рассеянный склероз (38,3%) и оптический неврит (30%), а полисимптомный дебют был типичен для ОРЭМ (40%, $p = 0,020$).

Установлено, что дебют со стволовой и мозжечковой симптоматики достоверно чаще приводил к диагнозу «рассеянный склероз» (37,5%, $p < 0,001$ и 31,3%, $p = 0,006$, соответственно), а начало с пирамидных симптомов – к острому рассеянному энцефаломиелиту (54,5%, $p < 0,001$). Наличие энцефалопатии достоверно было связано с развитием ОРЭМ (80%, $p < 0,001$). Наивысший балл по EDSS в дебюте заболевания был у больных с ОРЭМ ($3,1 \pm 0,3$ балла), поперечным миелитом ($3,0 \pm 0,3$ балла) и рецидивирующим оптическим невритом ($3,0 \pm 0,2$). Однако статистическая достоверность была получена только при сравнении EDSS у больных РС с остальными ДЗ: установлено, что при дебюте рассеянного склероза отмечалась минимальная инвалидизация пациентов ($EDSS = 2,3 \pm 0,2$ балла, $p = 0,021$).

Многоочаговое демиелинизирующее поражение по данным МРТ головного мозга было типичным при дебюте рассеянного склероза (93,5%, $p < 0,001$) и при остром рассеянном энцефаломиелите (90,9%, $p = 0,202$). Но характеристики очагов достоверно отличались. Так, при дебюте рассеянного склероза чаще отмечались

очаги с четким контуром края (83,9%, $p=0,003$), а при ОРЭМ был размытый контур очагов (90,9%, $p<0,001$) и фокусы были, в основном, крупные (81,2%, $p<0,001$). Отличия касались и локализации очагов демиелинизации. Перивентрикулярные, субкортикальные зоны, а также мозолистое тело, ствол мозга, мозжечок и спинной мозг были типичными местами распространения очагов при рассеянном склерозе, к тому же только при этом заболевании имелись очаги по типу пальцев Доуссона ($p<0,001$). Очаги демиелинизации в глубоком сером веществе головного мозга были типичны для ОРЭМ (54,5%, $p=0,006$).

Отсутствие церебральных очагов или их минимальная представленность были характерны для идиопатического оптического неврита (61,1%, $p=0,002$), рецидивирующего оптического неврита (83,3%), поперечного миелита (83,3%), а также церебральных очагов не было в дебюте нейрооптикомиелита.

Наиболее значимые изменения параметров иммунитета отмечались при остром рассеянном энцефаломиелите, что было представлено островоспалительными признаками (лейкоцитозом $12,91\pm 1,78\times 10^9/\text{л}$, нейтрофилезом $9,04\pm 1,74\times 10^9/\text{л}$, моноцитозом $0,88\pm 0,2078\times 10^9/\text{л}$, гипериммуноглобулинемией М $2,58\pm 0,23$ г/л, повышенным уровнем циркулирующих иммунных комплексов до $60,29\pm 10,42$ у.е., а также повышением В-лимфоцитов до $0,61\pm 0,08\times 10^9/\text{л}$). Заинтересованность клеточного иммунитета преобладала при дебюте рассеянного склероза в виде снижения уровня CD20+ в 2,5 раза ($p<0,001$), CD3+ - в 1,4 раза ($p=0,02$), CD8+ - в 2,2 раза ($p<0,001$), повышения показателя CD4+/CD8 ($p<0,001$). Комплексный анализ иммунограмм при других вариантах демиелинизирующих заболеваний не показал значимых отличий от показателей здоровых детей и между представителями разных групп.

ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ДЕБЮТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

По завершении наблюдения группы исследования (медиана наблюдения 4,3 года) была проведена итоговая оценка степени инвалидизации больных по шкале EDSS. Проанализировано влияние исходных анамнестических, клинических, инструментальных параметров пациентов при дебюте ОДЭ на формирование неврологического дефицита в исходе заболевания. Принимая во внимание высокую значимость необратимой инвалидизации при демиелинизирующих заболеваниях, также были изучены факторы риска формирования существенной инвалидизации с $EDSS \geq 3,0$.

5.1 Анализ факторов, ассоциированных с формированием неврологического дефицита при течении демиелинизирующих заболеваний с дебютом в детском возрасте

Степень инвалидизации больных, выраженная в баллах по шкале EDSS, к концу наблюдения составила от 0 до 6 баллов (средний показатель - $1,45 \pm 0,16$ баллов, медиана 1 балл). У 17 пациентов (22,7%) полностью разрешился неврологический дефицит ($EDSS=0$). Половина больных (49,3%) имели минимальные нарушения в одной ($EDSS=1,0$) или двух ($EDSS=1,5$) функциональных системах. Легкие нарушения функции, оцененные по EDSS в 2 балла, были у 9 пациентов (12%). Инвалидизацию умеренной степени (3-3,5 баллов по EDSS) имели 6 больных (8%). Тяжелые нарушения функций с EDSS 4-5 баллов были у 4 пациентов (5,3%). Двое больных к концу наблюдения требовали поддержки при передвижении ($EDSS=6$, 2,7%) (рисунок 24).

Среди мальчиков балл по шкале EDSS составил $1,67 \pm 0,32$, среди девочек – $1,32 \pm 0,18$ ($p=0,67$). В группе детей с началом заболевания старше 11 лет показатель конечной инвалидизации был существенно выше по сравнению с представителями

более раннего дебюта и составил $1,72 \pm 0,2$ балла против $1,02 \pm 0,27$ балла ($p=0,002$). Корреляционный анализ подтвердил полученные данные и позволил заключить, что старший возраст дебюта ассоциирован с более тяжелым исходом заболевания ($\rho=0,37$, $p<0,05$) (рисунок 25).

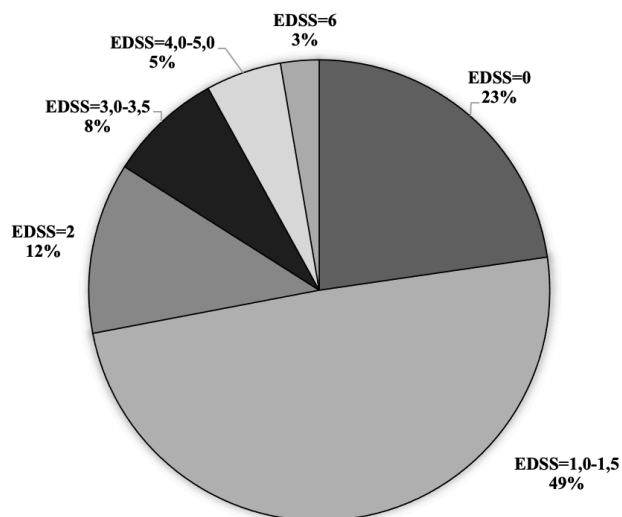


Рисунок 24 - Степени инвалидизации в группе исследования в конце наблюдения

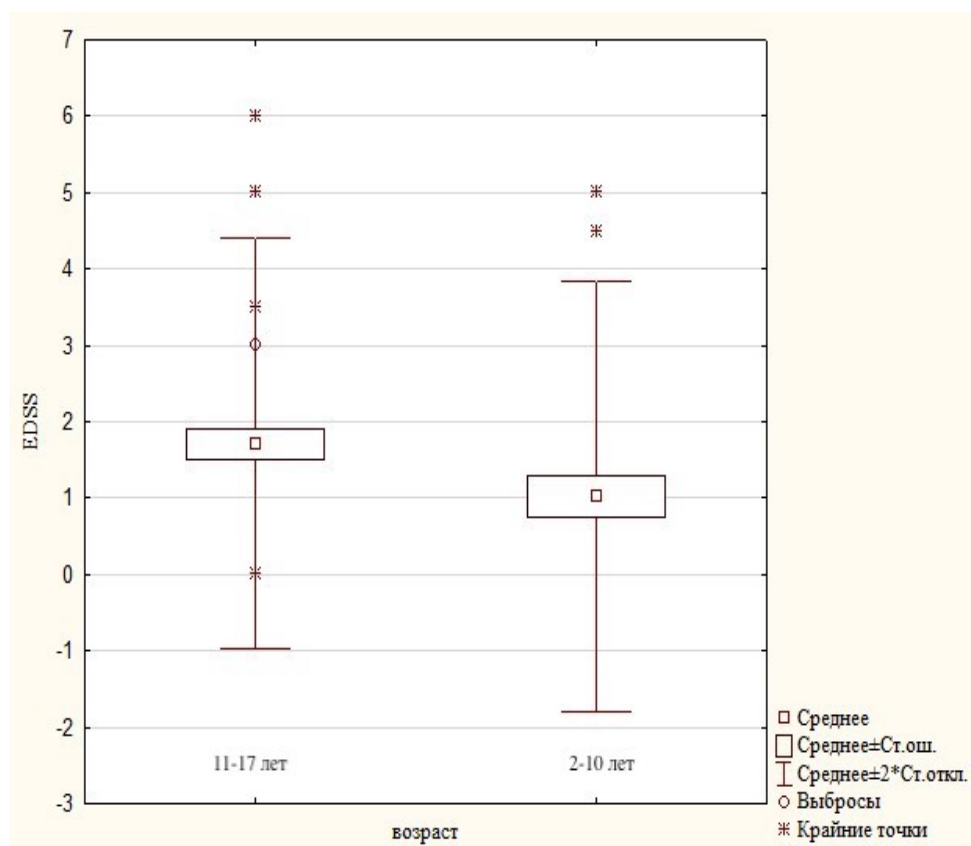


Рисунок 25 - Показатель итоговой инвалидизации у пациентов старше 11 лет и до 10 лет ($p=0,002$)

У пациентов с ОДЭ в виде оптического неврита показатель итоговой инвалидизации составил $1,22 \pm 0,19$ баллов (медиана 1,0 балл), с поражением пирамидной системы – $1,65 \pm 0,38$ баллов (медиана 1,0 балл), с мозжечковой симптоматикой – $1,46 \pm 0,38$ баллов (медиана 1,5 баллов), с сенсорными нарушениями – $1,75 \pm 0,48$ баллов (медиана 1,5 баллов), у больных с поперечным миелитом – $1,03 \pm 0,19$ баллов (медиана 1,0 балл). Самый высокий показатель инвалидизации при динамическом наблюдении имели пациенты с признаками поражения ствола головного мозга – $2,46 \pm 0,53$ балла (медиана 1,5 баллов) ($p=0,02$) (рисунок 26).

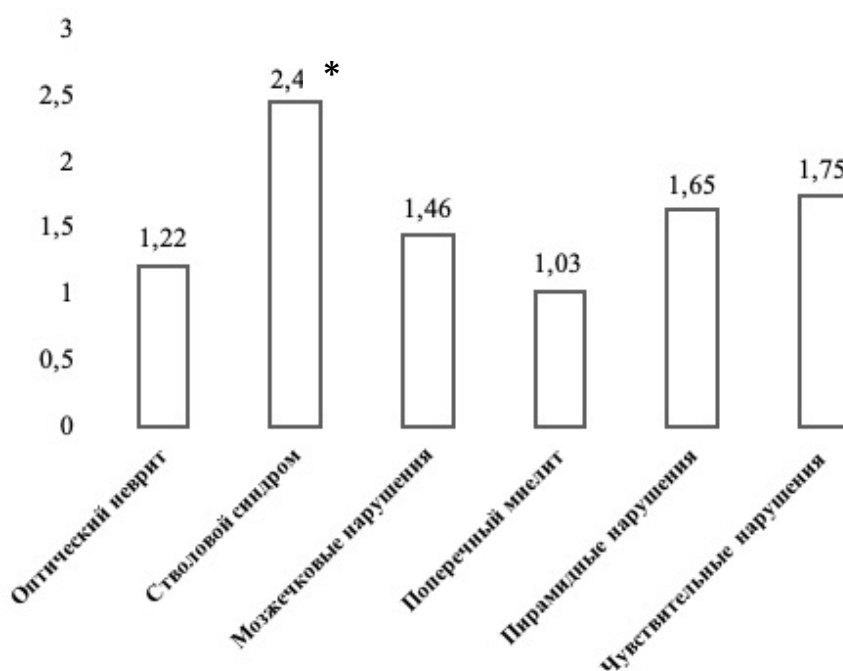


Рисунок 26 - Показатели итоговой инвалидизации (средний бал EDSS) у пациентов с разными клиническими вариантами ОДЭ. * Статистически значимое отличие, $p=0,02$.

Существенного отличия по итоговому баллу EDSS в группах моносимптомного и полисимптомного дебютов не было обнаружено ($1,43 \pm 0,19$ против $1,53 \pm 0,33$, $p=0,68$). Исходный балл EDSS (средний показатель $2,6 \pm 0,1$ балла, медиана 2,5 балла) не оказал влияния на показатели конечной инвалидизации, тяжесть состояния больных в конце наблюдения не зависела от тяжести дебюта заболевания, у большинства пациентов неврологический дефицит уменьшился или регрессировал.

Анализ финального неврологического дефицита в зависимости от данных нейровизуализации в дебюте заболевания показал, что балл EDSS у пациентов с очаговым поражением головного мозга в 1,7 раз превышал таковой у больных с нормальной картиной МРТ ($1,68 \pm 0,21$ против $0,98 \pm 0,22$, $p=0,04$). Количество очагов тоже влияло на развитие итоговой инвалидизации: показатель EDSS был в 1,5 раза выше у обследованных с множественными очагами по данным МРТ ($2,0 \pm 0,25$ против $0,68 \pm 0,17$, $p=0,002$). Пациенты с наличием очагов, перпендикулярных мозолистому телу, имели конечный балл EDSS практически в три раза выше ($2,92 \pm 0,5$ против $1,26 \pm 0,18$, $p=0,001$). Локализация очагов в перивентрикулярных, субкортикальных областях головного мозга, а также в стволе и мозолистом теле была достоверно связана с более тяжелым неврологическим дефицитом (Таблица 41).

Таблица 41 - Показатели EDSS при демиелинизирующих заболеваниях с дебютом в детском возрасте в зависимости от параметров МРТ головного мозга в дебюте

Наименование МРТ-признака	Итоговый балл EDSS	p-уровень*
Наличие очагов демиелинизации на МРТ головного мозга	1,68±0,21	p=0,040
Множественные очаги демиелинизации (>6)	2,00±0,25	p=0,002
ДВП, Barkhof (1997)	2,45±0,38	p=0,002
ДВП, McDonald (2010)	2,03±0,28	p=0,005
Только четкий контур очагов	1,64±0,23	p=0,540
Крупные очаги более 20 мм	1,00±0,47	p=0,010
Gd+	1,73±0,46	p=0,590
Перивентрикулярные области	2,03±0,26	p=0,004
Перпендикулярные мозолистому телу	2,92±0,52	p=0,001
Субкортикальные области	2,20±0,30	p=0,002
Юкстакортикальные зоны	1,56±0,32	p=0,620
Кора	2,33±1,33	p=0,810
Паравентрикулярные области	1,05±1,18	p=0,008
Ствол	2,20±0,31	p=0,002
Мозжечок	2,34±0,52	p=0,150
Мозолистое тело	2,26±0,40	p=0,040
Внутренняя капсула	0,67±0,33	p=0,140
Зрительные нервы	1,50±0,45	p=0,940
Подкорковые ядра	1,70±0,49	p=0,620
Спинальный мозг	1,19±0,24	p=0,300

* - при сравнении EDSS с наличием признака и без него; ДВП – диссеминация в пространстве

В то же время паравентрикулярные очаги существенно чаще встречались среди больных с EDSS < 3 ($p=0,01$), и общий балл EDSS у больных с паравентрикулярными очагами был в 2 раза ниже, чем без них ($1,05 \pm 0,8$ против $2,16 \pm 1,7$, $p=0,008$). Кроме этого, установлено, что крупные очаги тоже были ассоциированы с лучшим исходом по шкале EDSS ($1,0 \pm 0,47$ против $1,86 \pm 0,23$, $p=0,01$).

Изучение связи показателя инвалидизации в исходе демиелинизирующих заболеваний и параметров иммунитета при ОДЭ позволило выявить, что более высокий балл EDSS был умеренно связан с повышением иммунорегуляторного индекса ($\rho=0,51$, $p \leq 0,05$) и снижением количества CD8 ($\rho = - 0,44$, $p \leq 0,05$).

У больных с рецидивирующими заболеваниями показатель EDSS в исходе динамического наблюдения в 3,5 раза превышал таковой при монофазных ДЗ, что обусловлено прогрессированием заболевания ($2,12 \pm 0,22$ против $0,6 \pm 0,14$, $p < 0,001$) (Таблица 41).

В группе ремиттирующего течения лица мужского пола к концу наблюдения имели достоверно более выраженный неврологический дефицит, показатель EDSS составил $2,72 \pm 1,63$ (медиана 2 балла) по сравнению с женским полом (EDSS = $1,75 \pm 0,23$ балла, медиана 1,5 балла, $p=0,04$). Возраст дебюта никак не отразился на показателе конечной инвалидизации у рецидивных больных, как и клинические проявления дебюта заболевания. Установлено, что финальный балл EDSS напрямую зависел от тяжести обострений ($\rho=0,63$, $p < 0,05$) (рисунок 27) и не зависел от их количества ($\rho=0,15$, $p > 0,05$).

Также установлено, что из всех радиологических параметров ремиттирующих демиелинизирующих заболеваний наличие очагов, перпендикулярных мозолистому телу, было достоверно ассоциировано с более тяжелым дефицитом по шкале EDSS, балл по которой составил $2,92 \pm 0,52$ (медиана 2 балла) ($p=0,04$). Кроме этого, обнаружена прямая корреляционная связь финального балла EDSS у рецидивных пациентов с показателем CD4+/CD8+ ($\rho=0,43$, $p < 0,05$).

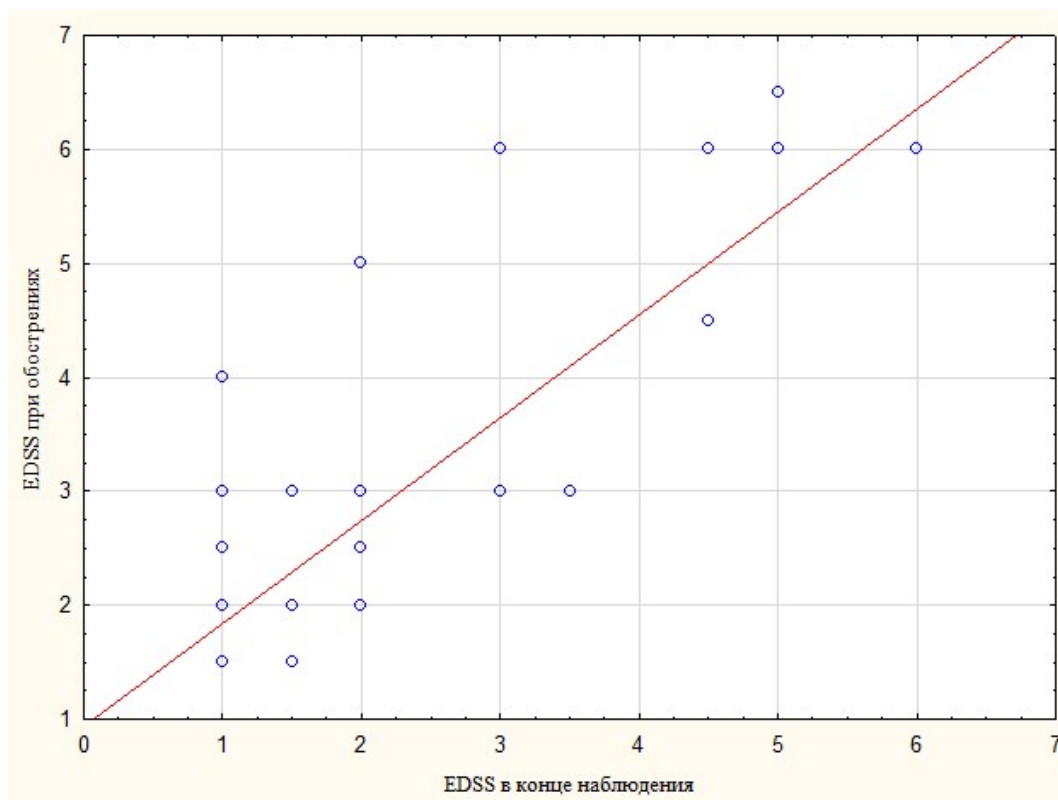


Рисунок 27 - Зависимость итоговой инвалидизации от тяжести обострений у больных с рецидивирующими демиелинизирующими заболеваниями

Анализ инвалидизации пациентов в разрезе окончательного диагноза показал, что наиболее высокий показатель EDSS был у больных рассеянным склерозом – $2,19 \pm 0,27$ балла (медиана 1,5, $p < 0,001$). Более благополучные исходы с самыми низкими показателями инвалидизации были у больных с изолированными поперечными миелитами ($EDSS = 0,5 \pm 0,22$, $p = 0,03$) и оптическими невритами ($EDSS = 0,44 \pm 0,12$, $p < 0,001$) (Таблица 42).

Таблица 42 - Показатели EDSS в исходе демиелинизирующего заболевания (ДЗ) в зависимости от типа течения и окончательного диагноза

Наименование признака	Итоговый балл EDSS	p-уровень
Монофазные ДЗ	$0,61 \pm 0,14$	$p < 0,001$
Рецидивирующие ДЗ	$2,12 \pm 0,22$	
Рассеянный склероз	$2,19 \pm 0,27$	$p < 0,001$
Оптический неврит	$0,44 \pm 0,12$	$p < 0,001$
Рецидивирующий оптический неврит	$1,71 \pm 0,18$	$p = 0,1$
Острый рассеянный энцефаломиелит	$1,36 \pm 0,49$	$p = 0,45$
Поперечный миелит	$0,50 \pm 0,22$	$p = 0,03$
Оптиконеуромиелит	1,0	-

Итак, выявлены параметры дебюта демиелинизирующих заболеваний, присутствие которых ассоциировано с достоверно более высоким баллом EDSS в исходе болезни. Это возраст дебюта ОДЭ старше 11 лет ($p=0,002$), начало болезни с симптомов поражения ствола головного мозга ($p=0,02$), обнаружение на базовых МР-томограммах множественных очагов демиелинизации ($p=0,002$) с локализацией в перивентрикулярных ($p=0,004$), субкортикальных зонах головного мозга ($p=0,002$), стволе мозга ($p=0,002$) и мозолистом теле ($p=0,04$), а также очагов, перпендикулярных мозолистому телу ($p=0,001$), повышение соотношения CD4+/CD8+ ($p\leq 0,05$) и рецидивирующее течение заболевания ($p<0,001$).

Эти параметры были проанализированы методом линейной регрессии для определения независимых факторов риска формирования неврологического дефицита, выраженного в баллах по шкале EDSS.

В Таблице 43 представлены те параметры анализа (b), которые показали свою значимость в процессе обработки данных, а также значения коэффициента x, рассчитанные методом линейной регрессии.

Таблица 43 - Независимые факторы риска формирования неврологического дефицита при демиелинизирующих заболеваниях у детей

Коэффициент, x	Значение коэффициента x	Независимый фактор прогноза, b	Наименование независимого фактора прогноза
		b_0	0,58 Константа
x_1	0,99	b_1	Рецидивирующее течение ДЗ
x_2	0,73	b_2	Синдром поражения ствола головного мозга
x_3	1,12	b_3	Очаги, перпендикулярные мозолистому телу на МРТ головного мозга

ДЗ – демиелинизирующее заболевание; МРТ – магнитно-резонансная томография

По имеющимся данным уравнение линейной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = b_0 + x_1 \times b_1 + x_2 \times b_2 + x_3 \times b_3$$

Прогноз неврологического дефицита рассчитывается суммой присутствующих факторов у пациента (b_1, b_2, b_3), умноженных на персональный коэффициент (x_1, x_2, x_3 , соответственно). Однако предсказательная способность данной модели ограничена показателем EDSS=3,42 балла, что обусловлено

доминированием пациентов с легкой и умеренной инвалидизацией в выборке, на которой построена данная прогностическая модель. Согласно показателю Найджелкерка, построенная прогностическая модель объясняет 38,7% исследованной выборки.

Приводим клинический пример прогнозирования инвалидизации у пациента с демиелинизирующим заболеванием.

Клинический пример

Мальчик К., 15 лет, история болезни №27862

Подросток поступил в клинику с жалобами на нарушение чувствительности в области правой кисти, предплечья и плеча, правой половины туловища от лопаток до пупка. Жалобы возникли в течение 3 дней без явного провоцирующего фактора. Анамнез жизни без особенностей. При осмотре общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Черепно-мозговая иннервация без патологии. Двигательных нарушений не было. Сухожильные рефлексы с конечностей живые, симметричные. Брюшные рефлексы отсутствовали, D=S. Отмечалась правосторонняя анестезия по типу «полукуртки» справа с захватом правой руки, болевая гипестезия нижней конечности справа. Координаторных, тазовых расстройств не было. EDSS=2,0.

Проведена МРТ головного мозга, данные которой были подвержены референсу на момент включения пациента в группу наблюдения. На МР-томограммах головного мозга визуализирован многоочаговый демиелинизирующий процесс с распространением очагов в пространстве: T2-очаги расположены перивентрикулярно, юкстакортикально, 2 очага в коре лобных долей, субкортикально, в мозолистом теле и в волокнах белого вещества полушарий, перпендикулярных ему, 2 очага в стволе головного мозга и один некрупный очаг в C2-3 сегментах спинного мозга.

Катамнез больного доступен в течение 11 лет после дебюта, в том числе при наблюдении во взрослой сети. Через 6 месяцев после начала заболевания у юноши возникло обострение в виде динамической атаксии и рефлекторного гемипареза, EDSS=3,0. Был установлен диагноз «рассеянный склероз», начата патогенетическая терапия. За время наблюдения пациент перенес еще 4 обострения с тяжестью симптоматики до 4,5 баллов по EDSS. На момент окончания наблюдения уровень инвалидизации у больного составил 3 балла по EDSS.

Итак, в представленном клиническом примере у больного имелись два параметра, выступающие в качестве независимых критериев прогноза неврологического дефицита – рецидивирующее течение заболевания (b_1), наличие очагов демиелинизации, перпендикулярных

мозолистому телу на МРТ головного мозга (b_3). При использовании уравнения логистической регрессии для предсказания неврологического дефицита у данного пациента, было получено:

$$Y = 0,58 + 0,29 \times b_1 + 1,95 \times 0 + 2,15 \times b_3 = 2,69.$$

Предсказанный уровень инвалидизации, выраженный в баллах по EDSS, составил 2,69 балла, он находится в пределах умеренной инвалидизации от 2,5 до 3 баллов, что и имело место у данного пациента.

5.2 Анализ факторов риска формирования тяжелого неврологического дефицита у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями с дебютом в детском возрасте

Существенной тяжелой инвалидизации с EDSS $\geq 3,0$ достигли 12 больных (16%). Средний возраст дебюта в данной группе составил $12,58 \pm 0,96$ лет (медиана 12 лет). Среди них было 7 девочек и 5 мальчиков.

Проанализированы клиничко-инструментальные параметры ОДЭ у пациентов с EDSS ≥ 3 с целью раннего прогнозирования стойкой инвалидизации.

Пациенты с EDSS $\geq 3,0$ не имели достоверных отличий от больных с более низкими показателями степени тяжести неврологического дефицита по полу и возрасту ($p=0,13$ и $p=0,17$, соответственно), а также по клиническим проявлениям дебюта заболевания.

У одиннадцати из двенадцати больных, достигших EDSS ≥ 3 (91,7%), уже в дебюте отмечались изменения МРТ головного или спинного мозга в виде множества очагов демиелинизации. У семи из них картина МРТ головного мозга соответствовала критериям диссеминации в пространстве по Barkhof 1997. Важнейшей радиологической особенностью, существенно отличавшей тяжелую группу больных, была широкая представленность очагов, перпендикулярных мозолистому телу (54,5% в сравнении с 17,9% у больных с EDSS < 3 , $p=0,01$).

При оценке параметров иммунитета при ОДЭ у детей с разной степенью тяжести исхода были выявлены следующие особенности (Таблица 44).

У детей с легким неврологическим дефицитом (EDSS < 3) картина гемо- и иммунограммы соответствовала общей популяции детей с ОДЭ. Были выявлены островоспалительные изменения с достоверным лейкоцитозом ($p=0,01$),

нейтрофилезом ($p=0,004$), моноцитозом ($p=0,02$), повышением содержания IgM ($p=0,04$). Кроме этого, отмечались изменения клеточного звена иммунитета: увеличение содержания В-лимфоцитов в 2,3 раза ($p=0,007$), снижение CD3+ ($p=0,006$). Наряду с этим имелись признаки истощения неспецифической защиты в виде снижения числа фагоцитирующих клеток ($p=0,0001$).

Таблица 44 - Иммунологические показатели при ОДЭ у детей в зависимости от степени итоговой инвалидизации ($M\pm m$)

Показатели	Обследуемые группы		
	Дети с EDSS<3, n=31	Дети с EDSS≥3, n=11	Группа контроля №2, n=21
Лейкоциты ($10^9/л$)	8,02±0,65¹	8,52±1,50	5,02±0,28
Нейтрофилы ($10^9/л$)	4,86±0,64¹	5,52±1,61	2,24±0,13
Моноциты ($10^9/л$)	0,49±0,06¹	0,56±0,19	0,29±0,03
Лимфоциты ($10^9/л$)	2,46±0,16	2,36±0,40	2,22±0,17
IgA (г/л)	1,59±0,11	1,78±0,28	1,55±0,11
IgM (г/л)	1,84±0,12¹	1,83±0,27	1,33±0,06
IgG (г/л)	12,84±0,67	16,52±2,54¹	11,43±0,37
ЦИК (у.е.)	42,50±4,57	49,67±9,54	53,05±3,87
CD20+ ($10^9/л$)	0,59±0,08¹	0,42±0,09	0,25±0,02
CD3+ ($10^9/л$)	1,57±0,10¹	1,38±0,35	1,66±0,14
CD4+ ($10^9/л$)	0,97±0,09	0,89±0,22	0,91±0,05
CD8+ ($10^9/л$)	0,61±0,06	0,36±0,10¹	0,67±0,06
CD16+ ($10^9/л$)	0,35±0,14	0,21±0,13	0,23±0,03
CD4+/CD8+	1,75±0,14²	2,91±0,54^{1,2}	1,49±0,10
ФАН спонтан. (%)	59,25±4,79	61,25±2,46	69,71±3,35
ФАН стимул. (%)	69,88±4,08	83,50±8,88	84,38±1,80
АКФН спонтан. ($10^9/л$)	2,90±1,13	3,30±1,13	1,57±0,11
АКФН стимул. ($10^9/л$)	3,53±0,70	4,23±1,46	1,90±0,11
ФЧ спонтан. (ед.)	7,56±0,30	7,30±0,43	8,45±0,23
ФЧ стимул. (ед.)	6,88±0,32¹	7,43±0,49¹	8,96±0,10

1 – различие между группой ОДЭ и здоровыми детьми с уровнем значимости $p<0,05$

2 – различие при ОДЭ у детей с легкой и существенной инвалидизацией с уровнем значимости $p<0,05$; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число.

У пациентов с существенной инвалидизацией ($EDSS\geq 3$) наиболее значимым изменением иммунологических параметров было увеличение соотношения CD4+/CD8+ практически в 2 раза ($p=0,02$), что преимущественно было обусловлено снижением CD8+ в 1,9 раз ($p=0,007$).

Единственным иммунологическим паттерном, достоверно отличающим пациентов с разной тяжестью исходов демиелинизирующего процесса, был иммунорегуляторный индекс, который у детей с существенной инвалидизацией в 1,7 раз превышал таковой у больных с незначительным дефицитом ($p=0,03$) (рисунок 28).

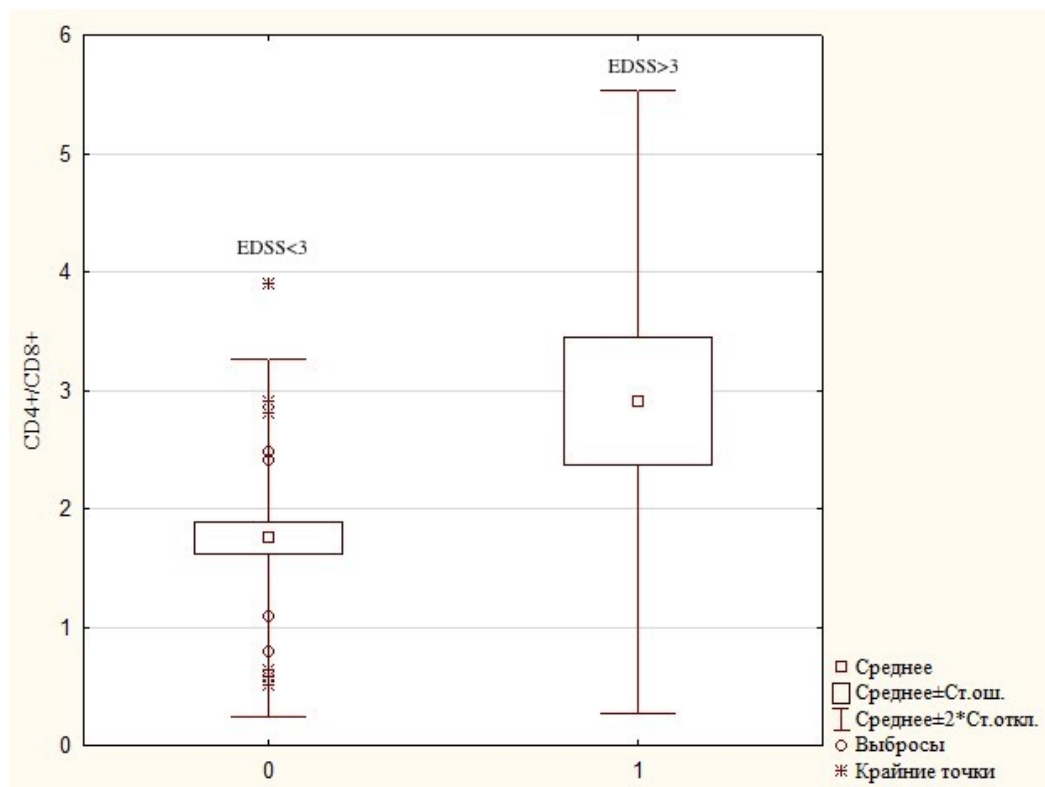


Рисунок 28 - Иммунорегуляторный индекс у больных с EDSS < 3 и EDSS ≥ 3.

Итак, установлено, что предикторами формирования существенной инвалидизации с EDSS ≥ 3 у детей с демиелинизирующими заболеваниями были признаки демиелинизирующего очагового процесса по данным МРТ головного мозга, фокусы, перпендикулярные мозолистому телу, и повышение соотношения CD4+/CD8+ (Таблица 45).

Большинство больных с EDSS ≥ 3 (83,3%) после первого эпизода демиелинизации в дальнейшем демонстрировали признаки прогрессирования заболевания с рецидивирующим течением ($p=0,05$). Двое пациентов сформировали тяжелый дефицит сразу после дебюта (16,7%). Окончательным диагнозом у 9 больных был рассеянный склероз, у одного – рецидивирующий ОРЭМ, у двоих – монофазный ОРЭМ.

Таблица 45 – Факторы риска развития стойкой инвалидизации EDSS \geq 3 баллов при демиелинизирующих заболеваниях с дебютом в детском возрасте

Наименование признака	ОШ	95% ДИ
Множественные очаги демиелинизации на МРТ головного мозга	4,7	1,2:40,7
Очаги, перпендикулярные мозолистому телу	5,5	1,3:23,2
CD4+/CD8+ \geq 2,0	10,0	1,02:97,5

Время достижения необратимой существенной инвалидизации в наблюдаемой группе составило $2,63 \pm 0,5$ лет (медиана - 3 года). Мальчики достигли EDSS=3 в 1,7 раз быстрее ($1,9 \pm 0,75$ лет против $3,14 \pm 0,63$ лет у девочек), но сравнение не оказалось достоверным ($p=0,26$). Дети старшей возрастной группы несколько раньше сформировали стойкий дефицит (через $2,5 \pm 0,5$ лет) по сравнению с младшими пациентами (через $3,0 \pm 1,0$ год) ($p=0,89$).

Для больных с полисимптомной клинической картиной дебюта существенная инвалидизация наступала в полтора раза быстрее моносимптомных пациентов (через $1,83 \pm 0,73$ года против $2,89 \pm 0,61$ года, $p=0,09$). Более коротким временем достижения EDSS=3 отличались больные с оптическим невритом ($1,7 \pm 0,62$ лет), пирамидной симптоматикой ($1,83 \pm 0,73$ лет), миелопатией (один пациент сразу сформировал стойкий дефицит EDSS=4,5 балла). У больных с поражением ствола, мозжечка и сенсорными расстройствами период достижения стойкой инвалидизации был длиннее по сравнению с оставшимися пациентами ($3,75 \pm 0,63$ лет, $3,5 \pm 0,5$ лет, 4 года, соответственно). Однако статистический анализ показал, что на время достижения необратимой инвалидизации повлияли не конкретные симптомы дебюта заболевания, а степень их тяжести. Так, отмечена обратная высоко тесная сила связи показателя EDSS в начале заболевания ($2,54 \pm 0,36$ баллов) и времени достижения стойкой инвалидизации с EDSS=3: чем тяжелее были проявления дебюта, тем быстрее наблюдалось формирование существенной инвалидизации ($\rho = - 0,75$, $p < 0,05$) (рисунок 29).

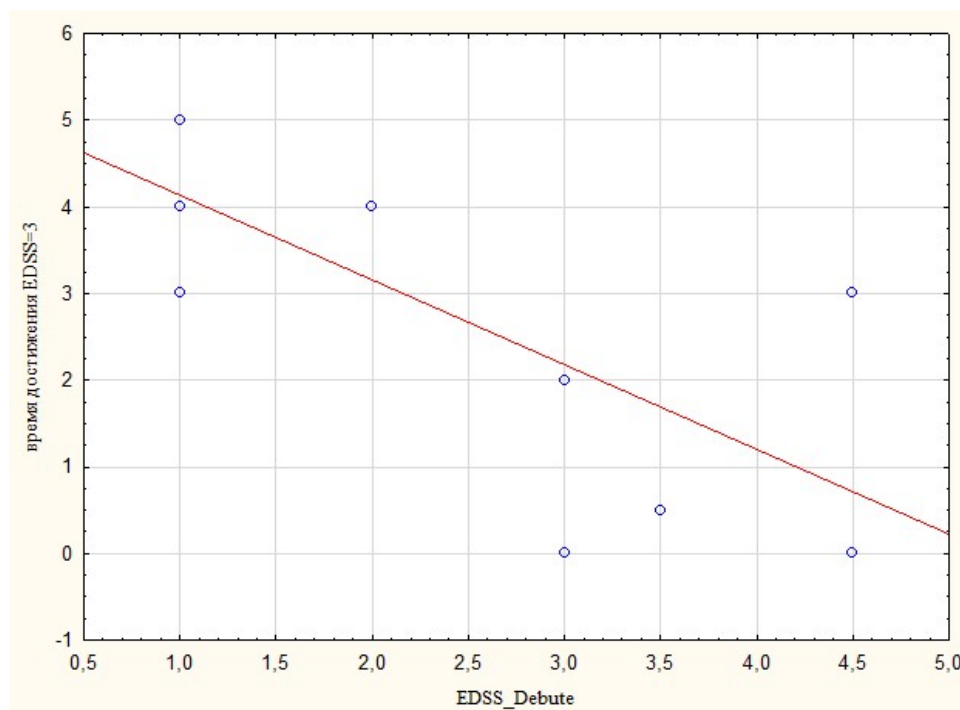


Рисунок 29 - Зависимость времени достижения EDSS=3 от показателя инвалидизации по шкале EDSS при ОДЭ

На время достижения EDSS=3 также повлияли некоторые параклинические параметры. В частности, визуализация очагов, перпендикулярных мозолистому телу, и очагов демиелинизации в мозжечке были ассоциированы с удлинением времени достижения инвалидизации в 4 раза ($p=0,01$) и 2,9 раз ($p=0,04$) соответственно. Это можно объяснить высокой частотой встречаемости таких очагов при рассеянном склерозе, при котором период наступления значимой инвалидизации был длиннее практически в 4 раза ($p=0,06$). Иммунологические параметры не оказали влияния на время достижения тяжелого неврологического дефицита.

Таким образом, анализ неврологических последствий у пациентов детского возраста с демиелинизирующими заболеваниями после длительного наблюдения ($5,2 \pm 4$ лет, медиана 4,3 года) показал следующие результаты. У большинства больных отмечался легкий неврологический дефицит (49,5%) или полное восстановление функций (22,7%). Установлено, что чем старше был возраст пациентов в дебюте, тем тяжелее неврологический дефицит по шкале EDSS в исходе заболевания ($p=0,37$, $p<0,05$). Наиболее тяжелый исход сформировали

пациенты с ОДЭ и поражением ствола головного мозга (EDSS=2,46±0,53 балла, медиана 1,5 баллов, $p=0,02$). Мы полагаем, что это было обусловлено тем, что стволовой синдром доминировал в клинике рецидивирующих заболеваний, при которых неврологические последствия имели наиболее существенную тяжесть (EDSS=2,12±0,22 балла против EDSS=0,6±0,14 баллов при монофазном ОДЭ, $p<0,001$).

Установлено, что параметры МРТ головного и спинного мозга в дебюте заболевания могут выступать основой для прогнозирования остаточного дефицита у пациента. Более высокий конечный показатель инвалидизации по шкале EDSS имели больные с множественными очагами демиелинизации (EDSS=2,00±0,25, медиана 1,5, $p=0,002$), перпендикулярными волокнам мозолистого тела (EDSS=2,92±0,52, медиана 2,0, $p=0,001$), с локализацией в перивентрикулярных (EDSS=2,03±0,26, медиана 1,5, $p=0,004$), субкортикальных зонах головного мозга (EDSS=2,20±0,30, медиана 1,5, $p=0,002$), стволе мозга (EDSS=2,20±0,31, медиана 1,5, $p=0,002$) и мозолистом теле (2,26±0,40, медиана 1,5, $p=0,04$). Установлена положительная корреляционная связь балла EDSS с показателем соотношения CD4+/CD8+ при ОДЭ ($\rho=0,51$, $p<0,05$). Сформулировано уравнение линейной регрессии, позволяющее прогнозировать инвалидизацию пациента с течением демиелинизирующего заболевания, в случае выявления независимых факторов риска развития неврологического дефицита при ОДЭ: рецидивирующего течения заболевания ($p=0,001$), клиники поражения ствола головного мозга в дебюте ($p=0,04$), выявление очагов, перпендикулярных мозолистому телу, по данным МРТ головного мозга ($p=0,003$).

Среди больных с рецидивирующими заболеваниями конечный показатель неврологического дефицита по EDSS составил 2,12±0,22 балла (медиана 1,5 балла). Мужской пол был ассоциирован с более высоким баллом по EDSS ($p=0,04$). Конечный показатель инвалидизации определялся тяжестью обострений, показателем иммунорегуляторного индекса по данным иммунограммы и был выше у пациентов с наличием очагов, перпендикулярных мозолистому телу.

Проанализированы факторы, ассоциированные с формированием стойкого неврологического дефицита с EDSS \geq 3,0 у 12 больных (16%). Это множественные очаги демиелинизации (p=0,04) и очаги, перпендикулярные мозолистому телу (p=0,01) при проведении МРТ головного мозга в дебюте заболевания, значение показателя CD4⁺/CD8⁺ \geq 2,0 (p=0,03), а также рецидивирующий характер течения заболевания (p=0,05). Время достижения стойкого дефицита составило 2,63 \pm 0,5 лет (медиана 3 года). Установлено, что чем тяжелее были клинические проявления дебюта заболевания, тем быстрее наступала стойкая инвалидизация с EDSS \geq 3,0.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение демиелинизирующих заболеваний является одной из наиболее актуальных задач современной неврологии в связи с появлением новых знаний о патогенезе, факторах риска, разработкой диагностических критериев различных клинических форм и поиска эффективной терапии. Дебют демиелинизирующих заболеваний у детей проявляется неспецифическими неврологическими симптомами, что затрудняет диагностический поиск нозологической принадлежности болезни, не позволяет определить характер течения и риска прогрессирования, представляет значительную трудность в оценке дальнейшего неврологического дефицита и нередко требует длительного наблюдения за пациентами [76, 145]. Поэтому задачей настоящего исследования было клинко-инструментальное изучение особенностей первого проявления демиелинизирующего заболевания - острого демиелинизирующего эпизода - с катамнестическим наблюдением пациентов и определением признаков, характерных для различных вариантов течения и нозологических форм демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы в детском возрасте, факторов прогноза рецидивирующего течения и инвалидизации.

Анализ поло-возрастных особенностей ОДЭ позволил выявить, что наиболее часто (62,7%) дебют болезни возникал в подростковом возрасте, возрастная медиана составила 12 (9;14) лет. У девочек заболевание развивалось в полтора раза чаще, при этом доминирование женского пола отмечалось как до 10 лет, так и у детей старше 11 лет, что противоречит литературным данным, указывающим на то, что, подобно взрослой выборке, преобладание женщин среди больных демиелинизирующими заболеваниями, особенно рассеянным склерозом, отмечается лишь в подростковом возрасте, а для истинно «педиатрического» дебюта до 10 лет характерно доминирование мальчиков [115]. Возможно, это обусловлено небольшой численностью группы исследования.

Анализ анамнеза жизни пациентов с ОДЭ не выявил значимых факторов риска для развития заболевания. В группе исследования, по сравнению с контрольной группой №1, отмечалась незначительная отягощенность

соматического (44%), инфекционного (22,6%) и неврологического (34,7%) фона. Особенностью пациентов с демиелинизирующими заболеваниями было позднее возникновение детских экзантемных инфекций (ветряной оспы, скарлатины, краснухи) в $5,9 \pm 1,29$ лет ($p=0,000$). Семейных случаев демиелинизирующих заболеваний среди наблюдаемых пациентов не было выявлено.

Значение провоцирующих факторов – инфекционных, иммунологических, стрессовых – традиционно утверждается в литературе в отношении инициации демиелинизирующих заболеваний в детском возрасте [128]. В нашей выборке у половины испытуемых ($n=43$, 57,3%) определены провоцирующие факторы, наиболее значимыми из которых являлись инфекции (46,7%) и стрессовые ситуации (13,3%). Спровоцированный дебют чаще выявлялся у младших детей: возраст пациентов с наличием провоцирующего агента составил 12 (8;14) лет, без - 13 (10;14,5) лет ($p=0,07$). У детей младшей возрастной группы до 10 лет достоверно чаще выявлялся инфекционный триггер ($p=0,04$) и реже - стрессовый фактор ($p=0,07$).

Острый демиелинизирующий эпизод у детей клинически проявлялся шестью основными фенотипами, среди которых доминировал неврит зрительного нерва (48%), реже наблюдался поперечный миелит (20%), поражение ствола головного мозга (18,7%), пирамидные и мозжечковые расстройства (по 17,3%), а также сенсорные нарушения (5,3%). У пяти пациентов отмечены симптомы энцефалопатии. В 50,7% отмечались неспецифические продромальные симптомы (болевого синдром, гастроинтестинальные и респираторные расстройства, субфебрильная температура). Наибольшую степень нарушенных функций по шкале FS имели пациенты с оптическим невритом (медиана FS=3,5 (3;5) баллов), поперечным миелитом (медиана FS=4,0 (3;5) баллов) и пирамидным синдромом (медиана FS=3,0 (2;3) баллов).

По количеству вовлеченных в патологический процесс неврологических признаков ОДЭ был разделен на моно- и полисимптомный. Доминировал моносимптомный ОДЭ (80%) и был представлен, в основном, оптическим невритом (53,3%). При полисимптомном клиническом проявлении ОДЭ (20%)

достоверно преобладали пирамидные (66,7%, $p < 0,01$), мозжечковые (53,3%, $p < 0,01$), стволовые (46,7%, $p = 0,005$) и сенсорные нарушения (20%, $p = 0,02$). Установлено, что действие провоцирующего агента чаще приводило к развитию полисимптомного ОДЭ (80% против 57,7% случаев моносимптомного ОДЭ, $p = 0,04$).

Инвалидизация пациентов в дебюте демиелинизирующего заболевания была умеренной и составляла 2,5 (2;3) балла по шкале EDSS. Корреляционный анализ показал, что тяжесть состояния при ОДЭ была детерминирована зрительной ($\rho = 0,81$), стволовой ($\rho = 0,87$), пирамидной симптоматикой ($\rho = 0,65$) и не зависела от координаторных и чувствительных расстройств. Наиболее существенную инвалидизацию показали больные с двигательными расстройствами (медиана EDSS=3,5 (2,5;3,5) балла) и полисимптомным вариантом клинической картины ОДЭ (медиана EDSS=3,5 (2,5;3,5) балла).

В дебюте демиелинизирующего заболевания ЦНС всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография головного и/или спинного мозга, у четверти из них (18 случаев – 24%) патологии не выявлено. Отсутствие церебральных очагов демиелинизации отмечалось только у детей с моносимптомным вариантом ОДЭ (40%, с достоверным отличием от полисимптомного ОДЭ - $p = 0,002$), оптическим невритом (50%, с достоверным отличием от других клинических фенотипов ОДЭ, $p = 0,001$) и поперечным миелитом (40%).

Были изучены локализация, распространенность и морфологические характеристики церебральных очагов демиелинизации, выявленных у 51 пациента с ОДЭ. Наиболее частыми локализациями (более 20%) очагов демиелинизации были: перивентрикулярные зоны (33%), ствол головного мозга (27%), субкортикальные (23%) и паравентрикулярные области (22%). По объему поражения доминировал многоочаговый демиелинизирующий процесс с количеством очагов более 5 (78,4%), соответствующий критериям диссеминации в пространстве по Barkhof (1997) в 41,2% случаев и критериям McDonald (2010) в

66,7% случаев. У подавляющего большинства пациентов выявлялись T2-очаги с четким контуром края (68,6%) и средними размерами от 5 до 20 мм (80,4%).

Среди пациентов с полиочаговой МР-картиной был установлен ряд значимых клиничко-радиологических ассоциаций. Так, при полисимптомном дебюте достоверно чаще обнаруживались крупные очаги более 20мм ($p=0,04$), очаги с перифокальным отеком ($p=0,03$) и локализацией в подкорковых ядрах ($p<0,001$). Для больных с пирамидным синдромом установлена достоверная связь с очагами в подкорковых ядрах ($p=0,003$) и очагами с нечетким контуром края ($p=0,04$). При мозжечковом синдроме чаще визуализировали фокусы в мозжечке ($p=0,001$) и глубоком сером веществе головного мозга ($p=0,006$), а также достоверно чаще определялись признаки соответствия критериям диссеминации в пространстве по McDonald (2010) ($p=0,04$). У больных с клиникой поражения ствола головного мозга и чувствительными нарушениями отмечались только множественные очаги демиелинизации без достоверных отличий в локализации и морфологии фокусов.

Проведен анализ иммунологических показателей у детей с ОДЭ в сравнении с группой здоровых детей ($n=21$). Сдвиги иммунограммы больных с ОДЭ отражали течение активного воспалительного процесса в виде нейтрофильного лейкоцитоза $4,99\pm 1,73\times 10^9/\text{л}$ ($p=0,004$), умеренного моноцитоза $0,5\pm 0,20\times 10^9/\text{л}$ ($p=0,029$), гипериммуноглобулинемии класса М $13,37\pm 0,23$ г/л ($p=0,04$), увеличения содержания В-лимфоцитов $0,57\pm 0,08\times 10^9/\text{л}$ ($p=0,003$), снижении CD3+клеток $1,54\pm 0,07\times 10^9/\text{л}$ ($p=0,03$) и CD8+лимфоцитов $0,57\pm 0,05\times 10^9/\text{л}$ ($p=0,01$).

При сравнении иммунограмм больных пациентов со спровоцированным дебютом ($n=20$) и без инфекционного триггера ($n=22$), а также каждую из этих групп - с показателями здоровых детей ($n=21$) выявлена существенная роль инфекционного фактора в запуске демиелинизирующего процесса. Иммунограммы у детей со спровоцированным дебютом достоверно отличались от показателей здоровых детей и больных без провоцирующего агента по выявленному лейкоцитозу ($0,0004$ и $p=0,004$, соответственно), нейтрофилезу ($p=0,0002$ и $p=0,005$, соответственно), элевации циркулирующих иммунных комплексов ($p=0,006$ и $0,02$, соответственно), активации фагоцитоза ($p=0,02$ и $p=0,03$,

соответственно). Напротив, пациенты с непровоцируемым дебютом имели «аутоиммунные черты» воспаления в иммунограмме - снижение Т-лимфоцитов ($p=0,03$) и повышение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8 ($p=0,03$).

С целью установления корреляции параметров иммунитета с объемом воспалительных очаговых изменений по данным МРТ ЦНС при ОДЭ сравнили иммунограммы детей с множественными очагами демиелинизации ($n=29$) и нормальной картиной МРТ ЦНС ($n=13$), а также каждую из этих групп - с показателями здоровых детей группы контроля №2 ($n=21$). Если показатели иммунитета у пациентов с отсутствием поражения ЦНС практически не отличались от данных здоровых детей, то при многоочаговом демиелинизирующем процессе были выявлены островоспалительные изменения в виде лейкоцитоза ($8,40 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,02$) с нейтрофилезом ($5,57 \pm 0,75 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,0007$) и моноцитозом ($0,54 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,02$), гипериммуноглобулинемии IgG ($14,02 \pm 0,86$ г/л, $p=0,01$) и IgM ($2,05 \pm 0,13$ г/л, $p=0,001$), снижения CD3+ ($1,36 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,0002$) и CD8+ клеток ($0,42 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,00004$). При нормальном количестве фагоцитов, интенсивность их функционирования, выраженная в фагоцитарном числе, была снижена как при спонтанном фагоцитозе ($7,22 \pm 0,3$ ед., $p=0,01$), так и при стимулированном ($6,71 \pm 0,28$ ед., $p < 0,001$). У пациентов с многоочаговым поражением ЦНС имелись признаки заинтересованности клеточного иммунитета в виде достоверно более низких показателей общего количества Т-клеток ($p=0,04$) и Т-супрессоров ($p=0,0002$), при более высоких концентрациях иммуноглобулинов IgM ($p=0,003$) и ЦИК ($p=0,006$), по сравнению с иммунным статусом пациентов с нормальной картиной МРТ ЦНС. Это демонстрирует более активный характер воспаления в группе пациентов с массивным очаговым поражением нервной системы.

Представленный детальный анализ первого неврологического эпизода заболевания позволяет сделать заключение о его воспалительной демиелинизирующей природе, но не дает представление о нозологической принадлежности и прогнозе течения.

С целью изучения дальнейшего течения демиелинизирующих заболеваний ЦНС с дебютом в детском возрасте и определения нозологической принадлежности дебютных симптомов, все пациенты после ОДЭ наблюдались в течение длительного времени, продолжительность которого составила от 1 года до 17 лет (медиана наблюдения 4,3 (1,8;7,6) года. Установлено, что у 42 пациентов (56%) развилось рецидивирующее (мультифазное) течение заболевания с медианой интервала до первого обострения 8,5 (4;20) месяцев.

Выделены клиничко-инструментальные параметры ОДЭ, ассоциированные с более злокачественным течением мультифазных заболеваний. Продолжительность первой ремиссии имела отрицательную корреляцию с тяжестью неврологического дефицита в дебюте заболевания ($p = -0,31$, $p < 0,05$) и была короче при оптическом неврите (медиана 3 (2;20) месяца, $p = 0,05$). Среднегодовая частота обострений (СГЧО) составила 0,8 (0,4;1). Обострения возникали в 2,5 раза чаще у больных с множественными очагами демиелинизации по данным МРТ головного мозга ($p = 0,02$) и в 2 раза чаще при их локализации в субкортикальных ($p = 0,007$), юкстакортикальных ($p = 0,03$) областях, стволе мозга ($p = 0,03$) и базальных ядрах ($p = 0,03$). СГЧО не зависела от клинических параметров дебюта и уменьшалась со временем.

Установлено, что самым частым демиелинизирующим заболеванием у детей в группе исследования был рассеянный склероз (42,7%). Другими вариантами демиелинизирующих заболеваний были: изолированный оптический неврит (24,0%), острый рассеянный энцефаломиелит (12,0%), рецидивирующий оптический неврит (9,3%), идиопатический поперечный миелит (8,0%), мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит (2,7%), нейрооптикомиелит (1,3%).

Среди пациентов младшей возрастной группы достоверно преобладал острый рассеянный энцефаломиелит (32%, $p < 0,001$), а у старших детей – рассеянный склероз (59,6%, $p < 0,001$). При всех вариантах демиелинизирующих заболеваний доминировали лица женского пола (при РС - в 1,3 раза, при ОН – в 2,6

раз, при РОН – в 6 раз, при ПМ – в 2 раза), кроме больных с ОРЭМ, где недостоверно было больше мальчиков (в 1,75 раз, $p=0,066$).

По данным анамнеза жизни выявлено, что больные ОРЭМ достоверно чаще переносили острые респираторные заболевания до эпизода неврологической дисфункции (54,5%, $p=0,006$), а пациенты с поперечным миелитом, наоборот, имели существенно менее отягощенный соматический фон (16,7%, $p=0,005$). Значение провоцирующего фактора доказано только в группе больных ОРЭМ, где он встречался в 90,9% случаев ($p=0,015$).

Среди пациентов с моносимптомным дебютом наиболее часто встречался рассеянный склероз (38,3%) и оптический неврит (30%), а полисимптомный дебют был типичен для ОРЭМ (40%, $p=0,020$).

Установлено, что дебют со стволовой и мозжечковой симптоматики достоверно чаще приводил к диагнозу «рассеянный склероз» (37,5%, $p<0,001$ и 31,3%, $p=0,006$, соответственно), а начало с пирамидных симптомов – к острому рассеянному энцефаломиелиту (54,5%, $p<0,001$). Наличие энцефалопатии также достоверно было связано с развитием ОРЭМ (80%, $p<0,001$).

Наиболее тяжелые проявления дебюта имели больные с ОРЭМ (EDSS=3,1±0,3 балла), поперечным миелитом (EDSS=3,0±0,3 балла) и рецидивирующим оптическим невритом (EDSS=3,0±0,2). В дебюте рассеянного склероза пациенты были меньше всего инвалидизированы (EDSS=2,3±0,2 балла, $p=0,021$).

Многоочаговое демиелинизирующее поражение по данным МРТ головного мозга (таблица 5) было типичным при дебюте рассеянного склероза (93,5%, $p<0,001$) и при остром рассеянном энцефаломиелите (90,9%, $p=0,422$). Но характеристики очагов при этих заболеваниях заметно отличались. Так, при дебюте рассеянного склероза достоверно чаще отмечались очаги с четким контуром края (83,9%, $p=0,003$), а при ОРЭМ – с размытым контуром (90,9%, $p<0,001$) и крупного размера (81,2%, $p<0,001$). Отличия касались и локализации очагов демиелинизации. Перивентрикулярные, субкортикальные зоны, а также мозолистое тело, ствол мозга, мозжечок и спинной мозг были типичными местами

распространения очагов при рассеянном склерозе, к тому же только при этом заболевании имелись очаги, перпендикулярные мозолистому телу ($p < 0,001$). Очаги демиелинизации в глубоком сером веществе головного мозга были типичны для ОРЭМ (54,5%, $p = 0,006$).

Отсутствие церебральных очагов или их минимальная представленность были характерны для идиопатического оптического неврита (61,1%, $p = 0,002$), рецидивирующего оптического неврита (83,3%), поперечного миелита (83,3%), а также церебральных очагов не было в дебюте нейрооптикомиелита.

Наиболее значимые изменения параметров иммунитета отмечались при остром рассеянном энцефаломиелите, что было представлено островоспалительными признаками (лейкоцитозом $12,91 \pm 1,78 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилезом $9,04 \pm 1,74 \times 10^9/\text{л}$, моноцитозом $0,88 \pm 0,2078 \times 10^9/\text{л}$, гипериммуноглобулинемией М $2,58 \pm 0,23$ г/л, повышенным уровнем циркулирующих иммунных комплексов до $60,29 \pm 10,42$ у.е., а также повышением В-лимфоцитов до $0,61 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$). Заинтересованность клеточного иммунитета преобладала при дебюте рассеянного склероза в виде снижения уровня CD20+ в 2,5 раза ($p < 0,001$), CD3+ - в 1,4 раза ($p = 0,02$), CD8+ - в 2,2 раза ($p < 0,001$), повышения показателя CD4+/CD8 ($p < 0,001$). Комплексный анализ иммунограмм при других вариантах демиелинизирующих заболеваний не показал столь значимых отличий от показателей здоровых детей и между представителями разных групп.

С целью определения факторов риска развития рецидива демиелинизирующего заболевания в дебюте сравнили группу больных с монофазным и мультифазным заболеванием по 78 параметрам, включавшим данные анамнеза жизни, демографические факторы, клинические проявления, данные магнитно-резонансной томографии и иммунологические показатели.

Выявлены параметры, по которым представители монофазных и ремиттирующих заболеваний достоверно отличались. К ним отнесены возраст ≥ 11 лет ($p = 0,000$), клиническая картина поражения ствола головного мозга ($p = 0,002$) и парциального миелита ($p = 0,004$), наличие множественных очагов демиелинизации на МР-томограммах головного мозга ($p = 0,001$) с локализацией в

перивентрикулярных ($p=0,002$), субкортикальных зонах ($p=0,001$), стволе мозга ($p=0,006$), очагов, перпендикулярных мозолистому телу ($p=0,002$), фокусов с четким контуром края ($p=0,03$). Развитие рецидива было ассоциировано с очагами в шейном отделе спинного мозга ($p=0,02$) и фокусами, смещенными к его периферии ($p=0,02$). Иммунологическим параметром, характерным для мультифазного течения, был повышенный иммунорегуляторный индекс ($CD4+/CD8+ \geq 2,0$) ($p=0,01$).

Эти параметры стали основой для регрессионного анализа с использованием бинарной логистической регрессии, где в качестве независимых факторов риска развития рецидива уже в дебюте заболевания были определены возраст старше 11 лет (ОШ=1,34; 95% ДИ 1,11-1,61), клиника поражения ствола головного мозга (ОШ=7,00; 95% ДИ 0,72-1,61), визуализация множественных очагов демиелинизации, соответствующая критериям диссеминации McDonald (2010) (ОШ=8,60; 95% ДИ 2,24-33,07). Чувствительность данной прогностической модели составила 78,6%, специфичность – 78,8%. Таким образом, установлено, что клинических и радиологических данных при ОДЭ может быть достаточно для определения прогноза рецидивирующего течения, эти параметры являются общедоступными и могут быть внедрены в практическую деятельность детской неврологической службы.

В результате длительного динамического наблюдения пациентов с демиелинизирующими заболеваниями был изучен показатель финальной инвалидизации по шкале EDSS. Медиана EDSS к концу наблюдения составила 1 (1;2) балл. У большинства больных отмечался легкий неврологический дефицит (49,5%) или полное восстановление функций (22,7%). Наиболее высокий показатель инвалидизации был у больных рассеянным склерозом – медиана EDSS=1,5 (1;3), $p<0,001$). Более благополучные исходы с самыми низкими показателями инвалидизации были у больных с изолированными поперечными миелитами (медиана EDSS=0,5 (0;1), $p=0,03$) и оптическими невритами (медиана EDSS=0 (0;1), $p<0,001$). Установлено, что чем старше был возраст дебюта, тем тяжелее неврологический дефицит по шкале EDSS в исходе заболевания ($p=0,37$,

$p < 0,05$). Наиболее тяжелый исход сформировали пациенты с поражением ствола головного мозга в дебюте болезни (медиана 1,5 (1,0;4,5) баллов, $p = 0,02$). Вероятно, это было обусловлено тем, что стволочной синдром доминировал в клинике рецидивирующих заболеваний, при которых неврологические последствия имели наиболее существенную тяжесть (медиана EDSS=1,5 (1;2) балла против медианы EDSS=0 (0;1) баллов при монофазном ОДЭ, $p < 0,001$).

Установлено, что параметры МРТ головного и спинного мозга при ОДЭ могут выступать основой для прогнозирования остаточного дефицита у пациента. Более высокий конечный показатель инвалидизации по шкале EDSS имели больные с множественными очагами демиелинизации (медиана EDSS=1,5 (1,0;3,0), $p = 0,002$), перпендикулярными мозолистому телу (медиана EDSS=2 (1,5;4,0), $p = 0,001$) и локализацией в перивентрикулярных (медиана EDSS=1,5 (1,0;3,0), $p = 0,004$), субкортикальных зонах головного мозга (медиана EDSS=1,5 (1,0;3,0), $p = 0,002$), стволе мозга (медиана EDSS=1,5 (1,0;3,0), $p = 0,002$) и мозолистом теле (медиана EDSS=1,05 (1,0;3,0), $p = 0,04$). Установлена положительная корреляционная связь балла EDSS в исходе заболевания с показателем соотношения CD4+/CD8+ ($\rho = 0,51$, $p < 0,05$).

Сформулировано уравнение линейной регрессии, позволяющее прогнозировать тяжесть инвалидизации пациента в баллах EDSS в случае выявления независимых факторов риска развития неврологического дефицита: рецидивирующего течения заболевания ($p = 0,001$), клиники поражения ствола головного мозга в дебюте ($p = 0,04$), выявление по данным МРТ головного мозга очагов, перпендикулярных мозолистому телу ($p = 0,003$). Наличие всех трех параметров прогноза позволяет предсказать инвалидизацию пациента в рамках умеренной тяжести (до 3,42 баллов), что является управляемым показателем, повлиять на который возможно тщательно выстроенной программой реабилитации.

Выявлено, что стойкого неврологического дефицита с EDSS \geq 3,0 достигли 12 больных (16%) в среднем через $2,63 \pm 0,5$ лет (медиана времени 3 (1,25;4) лет). Установлено, что чем тяжелее были клинические проявления дебюта заболевания,

тем быстрее наступала стойкая инвалидизация. Множественные очаги демиелинизации ($p=0,04$), очаги, перпендикулярные мозолистому телу ($p=0,01$) по данным МРТ головного мозга в дебюте заболевания и увеличение иммунорегуляторного индекса ($CD4+/CD8+ \geq 2,0$) ($p=0,03$) достоверно чаще встречались у больных с тяжелым неврологическим исходом. У большинства пациентов (83,3%) $EDSS \geq 3$ был достигнут в результате рецидивирующего течения заболевания ($p=0,05$). Продемонстрировано, что более тяжелые исходы в группе пациентов с рецидивирующими заболеваниями отмечались у лиц мужского пола ($p=0,04$), с очагами демиелинизации, перпендикулярными мозолистому телу ($p=0,04$). Тяжесть неврологического исхода у рецидивных больных прямо коррелировала с тяжестью обострений ($p=0,63$, $p<0,05$) и показателем иммунорегуляторного индекса в иммунограмме ($p=0,43$, $p<0,05$).

Выявленные в ходе исследования данные о дебюте демиелинизирующих заболеваний у детей призывают учитывать следующие клиничко-инструментальные параметры для формирования представлений о прогнозе: возраст дебюта, ведущий неврологический фенотип, распространенность очагового демиелинизирующего процесса по данным нейровизуализации, показатель соотношения $CD4+/CD8+$ в иммунограмме.

Таким образом, проведенный клиничко-инструментальный анализ острого демиелинизирующего эпизода у детей позволил выделить ряд клинических критериев, применение которых в дифференциальной диагностике дает возможность ранней таргетной терапии и нейрореабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Острый демиелинизирующий эпизод с ранним дебютом характеризуется наибольшей распространенностью в подростковом возрасте и у лиц женского пола, определена роль инфекционных провоцирующих факторов при ОДЭ, с разнообразием продромальных симптомов, воспалительными изменениями в иммунограмме и множественными очагами демиелинизации по данным МРТ центральной нервной системы.

2. Выявлен ряд клинических особенностей ОДЭ: доминирование клиники папиллита и двустороннего поражения зрительных нервов у детей младшей возрастной группы, симптомов мостового уровня ствола головного мозга и динамической атаксии в структуре мозжечкового синдрома, шейного уровня поперечного миелита; установлены клиничко-радиологические ассоциации при оптическом неврите с неизменной картиной МРТ головного мозга, мозжечковом синдроме - с множественными очагами в мозжечке и подкорковых ядрах, пирамидном синдроме – с очагами в глубоком сером веществе, с перифокальным отеком.

3. В детском возрасте доминирует моносимптомный ОДЭ (80%), в основном, представленный оптическим невритом (53,3%) с отсутствием очагов демиелинизации по данным МРТ головного мозга в 40% случаев.

4. При полисимптомном ОДЭ у детей доказано преобладание пирамидных (66,7%), мозжечковых (53,3%), стволовых (46,7%) и сенсорных расстройств (20%) с крупными очагами демиелинизации, перифокальным отеком, локализацией в подкорковых ядрах и островоспалительными изменениями в иммунограмме.

5. По результатам наблюдения пациентов после ОДЭ преобладал рецидивирующий тип течения демиелинизирующего заболевания (56%) с доминированием рассеянного склероза (76,2%), дебют которого характеризовался стволовой и мозжечковой симптоматикой, минимальным уровнем инвалидизации по шкале EDSS и многоочаговым поражением головного мозга, соответствующим критериям диссеминации в пространстве.

6. В структуре монофазного течения болезни доминировали идиопатический оптический неврит (54,5%) и острый рассеянный энцефаломиелит (27,3%), высокая значимость последнего продиктована тяжелым дебютом с EDSS=3 балла, с пирамидной недостаточностью, симптомами энцефалопатии и крупными очагами с размытыми контурами в глубоком сером веществе головного мозга.

7. Неблагоприятное развитие болезни с рецидивирующим течением и формированием неврологического дефицита ассоциировано с дебютом в подростковом возрасте, симптомами поражения ствола головного мозга, множественными очагами демиелинизации по данным МРТ головного мозга, особенно перпендикулярных мозолистому телу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При развитии у ребенка неврологической симптоматики с поражением головного и спинного мозга после острого респираторного заболевания следует включить в дифференциально-диагностический ряд демиелинизирующие заболевания ЦНС и определить риск развития рецидивирующих форм для раннего начала патогенетической терапии.

2. Наличие продромального симптомокомплекса, островоспалительных изменений в иммунограмме, множества воспалительных демиелинизирующих очагов по данным МРТ центральной нервной системы, обосновывают применение противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии в дебюте ОДЭ у детей.

3. В детском возрасте доминирующим клиническим фенотипом ОДЭ является неврит зрительного нерва (48%), характерный для моносимптомного дебюта заболевания и, учитывая, что при динамическом наблюдении наиболее часто у пациентов развивался рассеянный склероз, даже в случаях с неизменной картиной МРТ головного мозга, после эпизода ОДЭ требуется динамическое наблюдение и повторная нейровизуализация для ранней диагностики рассеянного склероза и своевременного назначения терапии ПИТРС.

4. Наряду с традиционными диагностическими критериями отдельных форм демиелинизирующих заболеваний у детей рекомендуется использовать клиничко-нейровизуализационные параметры ОДЭ, показавшие достоверную связь с некоторыми формами демиелинизирующих заболеваний, что позволяет детскому неврологу установить окончательный диагноз.

5. При наблюдении детей после ОДЭ следует учитывать, что последующее рецидивирующее течение болезни ассоциировано со стволовой симптоматикой, множественными очагами демиелинизации при проведении МРТ центральной нервной системы, в дальнейшем - с формированием неврологического дефицита.

6. Прогностические модели для предсказания рисков рецидивирующего течения заболевания и тяжести дальнейшей инвалидизации основаны на клиничко-анамнестических данных и результатах МРТ-диагностики, не требуют

дополнительного оборудования и сложных лабораторных исследований, могут быть внедрены в практическую деятельность детского невролога.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов
- ГАУЗ СО «ОДКБ» - Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»
- ГАУЗ СО «СОКБ№1» - Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1»
- ГАУЗ СО ДГКБ№9» - Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница №9»
- ДВП – диссеминация в пространстве
- ДЗ – демиелинизирующее заболевание
- ДИ – доверительный интервал
- ИОН – идиопатический оптический неврит
- КИС – клинически изолированный синдром
- МОРЭМ – мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НОМ - нейрооптикомиелит
- ОДЭ – острый демиелинизирующий эпизод
- ОН – оптический неврит
- ОРЗ - острое респираторное заболевание
- ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
- ОШ – отношение шансов
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- ПМ – поперечный миелит
- РОН – рецидивирующий оптический неврит
- РС – рассеянный склероз
- СГЧО – среднегодовая частота обострений
- СМ - спинной мозг
- ФАН – фагоцитирующая активность нейтрофилов

ФГБОУ ВО УГМУ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»

ФЧ – фагоцитарное число

ХРВОН - хроническая рецидивирующая воспалительная оптическая нейропатия

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС – центральная нервная система

EDSS - Expanded Disability Status Scale

IPMSSG - International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group

LETM - longitudinally extending transverse myelitis

MOG - myelin-oligodendrocyte glycoprotein

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, И. И. Инверсия гомеостатических свойств иммунной системы при рассеянном склерозе / И. И. Андреева, Л. П. Сизякина, З. А. Гончарова. – Текст : электронный // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 2. – С. 23-27. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26230754&> (дата обращения: 05.03.2022).
2. Аутоиммунные заболевания в неврологии : Клиническое руководство / И. А. Завалишин, М. А. Пирадов, А. Н. Бойко [и др.]. – Москва : Региональная общественная организация инвалидов «Здоровье человека», 2014. – 192 с. – ISBN 978-5-9904985-3-2. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26665765> (дата обращения: 05.03.2022). – Текст : электронный.
3. Беловолова, Р. А. Фенотипическая характеристика лимфоцитов у пациентов с клинически изолированным синдромом / Р. А. Беловолова, З. А. Гончарова, Н. М. Ярош. – Текст : непосредственный // Аллергология и иммунология. – 2017. – № 18 (1). – С. 59-60.
4. Бембеева, Р. Ц. Демиелинизирующие заболевания детского возраста: стратегия диагностики и лечения : специальность 14.00.13 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Бембеева Роза Цеденкаевна ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2006. – 50 с. – Библиогр.: с. 48-50. – Место защиты: Российский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.
5. Бойко, А. Н. Рассеянный склероз у детей и подростков : монография / А. Н. Бойко, О. В. Быкова, С. А. Сиверцева. – Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 408 с. – ISBN 978-5-9986-0282-5. – Текст : непосредственный.
6. Быкова, О. В. Диагностика и лечение рассеянного склероза у детей и подростков в условиях длительного катамнеза : специальность 14.00.11 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени

- доктора медицинский наук / Быкова Ольга владимировна ; Научный центр здоровья детей. – Москва, 2013. – 51 с. – Библиогр.: с. 43-51. – Место защиты: Российский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.
7. Быкова, О. В. Особенности рассеянного склероза у детей : специальность 14.00.13 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинский наук / Быкова Ольга владимировна ; Научный центр здоровья детей. – Москва, 2002. – 24 с. – Библиогр.: с. 23-24. – Место защиты: Научный центр здоровья детей. – Текст : непосредственный.
 8. Быкова, О. В. Рассеянный склероз у детей и подростков: история изучения проблемы и современный опыты иммуномодулирующего лечения / О. В. Быкова, О. И. Маслова, М. Р. Гусева [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2004 . – № 4. – С. 4-10.
 9. Гончарова, З. А. Клинико-иммунологические особенности рассеянного склероза на фоне реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции / З. А. Гончарова, Р. А. Беловолова, В. А. Мегерян. – Текст : электронный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 14 (1). – С. 126-132. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35558231> (дата обращения: 05.03.2022).
 10. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А. М. Гржибовский. – Текст : непосредственный // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58-68.
 11. Гусева, М. Р. Прогностические и иммуногенетические особенности оптического неврита у детей с рассеянным склерозом / М. Р. Гусева, А. Н. Бойко. – Текст : электронный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2012. – № 1. – С. 10-14. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18752582> (дата обращения: 05.03.2022).
 12. Иванова, Е. В. Анализ первичной инвалидности вследствие рассеянного склероза по городу Уфа в 2010-2016гг. / Е. В. Иванова, К. З. Бахтиярова,

- Е. В. Сафронова. – Текст : непосредственный // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2017. – № 20 (3). – С. 144–147.
13. Калашникова, А. А. Изменение параметров иммунитета у больных рассеянным склерозом в зависимости от вариантов течения и активности заболевания : специальность 14.00.46 «Клиническая лабораторная диагностика» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинский наук / Калашникова Анастасия Андреевна ; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России. – Санкт-Петербург, 2002. – 21 с. – Библиогр.: с.20-21. – Место защиты: Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России. – Текст : непосредственный.
14. Кански, Д. Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход / Д. Д. Кански. – Москва : Логосфера, 2006. – 733 с. – ISBN 5-98657-007-3. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19542827> (дата обращения: 05.03.2022). – Текст : электронный.
15. Клинические особенноститечение оптического неврита и изменения локального иммунного ответа у больных рассеянным склерозом / В. В. Нероев, И. З. Карлова, А. Н. Бойко [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2004. – № 9. – С. 4-19.
16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний позвоночника и спинного мозга / А. О. Гуща, М. С. Семенов, Е. А. Полторако [и др.]. – Красноярск : [Б. и.], 2015. – 34 с. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41208695> (дата обращения: 05.03.2022). – Текст : электронный.
17. Магнитно – резонансная томография в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. – Текст : электронный / А. Р. Жукова, А. С. Рождественский, Ю. Т. Игнатъев, С. В. Волужева. – DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-2-167-177. – Текст :

- электронный // Russian electronic journal of radiology. – 2018. – №8 (2). – С. 167-177. – URL: <http://rejr.ru/volume/30/17.pdf> (дата обращения: 05.03.2022).
18. Рассеянный склероз у детей : Клинические рекомендации / Союз педиатров России. – 2016. – 49 с. – URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/PC%20дети%20СПР%2018.10.17.pdf> (дата обращения: 05.03.2022). – Текст : электронный.
19. Российский комитет исследователей рассеянного склероза : официальный сайт. – 2022. – URL: http://ructrims.org/education_ru (дата обращения: 05.03.2022). – Текст : электронный.
20. A comparison of pediatric and adult neuromyelitis optica spectrum disorders: A review of clinical manifestation, diagnosis, and treatment / S. M. Baghbanian, N. Asgari, M. A. Sahraian [et al.]. – DOI 10.1016/j.jns.2018.02.028. – Text : electronic // Journal of the neurological sciences. – 2018. – Vol. 388. – P. 222–231. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X18300856> (access date: 05.03.2022).
21. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children / S. Esposito, G. M. Di Pietro, B. Madini [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2015.06.002. – Text : electronic // Autoimmunity reviews. – 2015. – Vol. 14, Iss. 10. – P. 923–929. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997215001330?via%3Dihub> (access date: 05.03.2022).
22. Acute disseminated encephalomyelitis / S. Tenenbaum, T. Chitnis, J. Ness [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000259404.51352.7f. – Text : electronic // Neurology. – 2007. – Vol. 68, Iss. 16, Suppl. 2. – P. S23–S36. – URL: https://n.neurology.org/content/68/16_suppl_2/S23 (access date: 05.03.2022).
23. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse / Y. Mikaeloff, G. Caridade, B. Husson [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpn.2006.11.007. – Text : electronic // European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. – 2007. – Vol. 11, Iss. 2. – P. 90–95.

- URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379806001760> (access date: 05.03.2022).
24. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients / P. Huppke, K. Rostasy, M. Karenfort [et al.]. – DOI 10.1177/1352458512466317. – Text : electronic // Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). – 2013. – Vol. 19, Iss. 7. – P. 941–946. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458512466317> (access date: 05.03.2022).
25. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features / J. Leake, S. Albani, A. S. Kao [et al.]. – DOI 10.1097/01.inf.0000133048.75452.dd. – Text : electronic // The Pediatric infectious disease journal. – 2004. – Vol. 23, Iss. 8. – P. 756–764. – URL: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2004/08000/Acute_Disseminated_Encephalomyelitis_in_Childhood_.10.aspx (access date: 05.03.2022).
26. Acute disseminated encephalomyelitis in children / S. N. Murthy, H. S. Faden, M. E. Cohen, R. Bakshi. – DOI 10.1542/peds.110.2.e21. – Text : electronic // Pediatrics. – 2002. – Vol. 110, Iss. 2. – P. e21. – URL: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/110/2/e21/64346/Acute-Disseminated-Encephalomyelitis-in-Children?redirectedFrom=fulltext> (access date: 05.03.2022).
27. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents: a single center experience / I. Erol, Y. Ozkale, O. Alkan, F. Alehan. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2013.03.021. – Text : electronic // Pediatric neurology. – 2013. – Vol. 49, Iss. 4. – P. 266–27. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899413002166> (access date: 05.03.2022).
28. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria / J. Cole, E. Evans, M. Mwangi, S. Mar. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017. – Text : electronic // Pediatric neurology. –

2019. – Vol. 100. – P. 26–34. – URL: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(18\)31161-5/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(18)31161-5/fulltext) (access date: 05.03.2022).
29. Acute disseminated encephalomyelitis in children: focus on relapsing patients / A. Suppiej, R. Vittorini, M. Fontanin [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2008.03.009. – Text : electronic // Pediatric neurology. – 2008. – Vol. 39, Iss. 1. – P. 12–17. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899408001409> (access date: 05.03.2022).
30. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children / R. C. Dale, C. de Sousa, W. K. Chong [et al.]. – DOI 10.1093/brain/123.12.2407. – Text : electronic // Brain. – 2000. – Vol. 123, Iss. 12. – P. 2407–2422. – URL: <https://academic.oup.com/brain/article/123/12/2407/325645> (access date: 05.03.2022).
31. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term prospective study and meta-analysis / P. Pavone, M. Pettoello-Mantovano, A. Le Pira [et al.]. – DOI 10.1055/s-0031-1271656. – Text : electronic // Neuropediatrics. – 2010. – Vol. 41, Iss. 6. – P. 246–255. – URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0031-1271656> (access date: 05.03.2022).
32. Acute Disseminated Encephalomyelitis: Current Perspectives / R. B. Paolilo, K. Deiva, B. Neuteboom [et al.]. – DOI 10.3390/children7110210. – Text : electronic // Children (Basel, Switzerland). – 2020. – Vol. 7, Iss. 11. – P. 210. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9067/7/11/210> (access date: 05.03.2022).
33. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome / D. Pohl, G. Alper, K. Van Haren [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002825. – Text : electronic // Neurology. – 2016. – Vol. 87, Iss. 9, Suppl. 2. – P. S38–S45. – URL: https://n.neurology.org/content/87/9_Supplement_2/S38 (access date: 05.03.2022).

34. Acute idiopathic transverse myelitis in children: early predictors of relapse and disability / K. Deiva, M. Absoud, C. Hemingway [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000001179. – Text : electronic // Neurology. – 2015. – Vol. 84, Iss. 4. – P. 341–349. – URL: <https://n.neurology.org/content/84/4/341> (access date: 05.03.2022).
35. Acute transverse myelitis in a child with Lyme disease and a review of literature / I. Erol, B. Kılıçarslan, S. Saygi [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.001. – Text : electronic // Pediatric neurology. – 2013. – Vol. 48, Iss. 4. – P. 325–328. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899412005863> (access date: 05.03.2022).
36. Acute transverse myelitis in childhood: A single centre experience from North India / R. Suthar, N. Sankhyan, J. K. Sahu. [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpn.2016.01.013. – Text : electronic // European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. – 2016. – Vol. 20, Iss. 3. – P. 352–360. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379816000337> (access date: 05.03.2022).
37. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases / F. S. Pidcock, C. Krishnan, T. O. Crawford [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000260609.11357.6f. – Text : electronic // Neurology. – 2007. – Vol. 68, Iss. 18. – P. 1474–1480. – URL: <https://n.neurology.org/content/68/18/1474> (access date: 05.03.2022).
38. Acute transverse myelitis in children: clinical course and prognostic factors / P. Defresne, H. Hollenberg, B. Husson [et al.]. – DOI 10.1177/08830738030180060601. – Text : electronic // Journal of child neurology. – 2003. – Vol. 18, Iss. 6. – P. 401–406. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08830738030180060601> (access date: 05.03.2022).
39. Agostoni, E. Controversies in optic neuritis pain diagnosis / E. Agostoni, R. Frigerio, A. Protti. – DOI 10.1007/s10072-005-0413-y. – Text: electronic // Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the

- Italian Society of Clinical Neurophysiology. – 2005. – Vol. 26, Suppl 2. – P. s75–s78. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-005-0413-y> (access date: 05.03.2022).
40. Alper, G. Demyelinating optic neuritis in children / G. Alper, L. Wang. – DOI 10.1177/0883073808321052. – Text : electronic // Journal of child neurology. – 2009. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 45–48. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073808321052> (access date: 05.03.2022).
41. Alper, G. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features / G. Alper, R. Heyman, L. Wang. – DOI 10.1111/j.1469-8749.2008.03136.x. – Text : electronic // Developmental medicine and child neurology. – 2009. – Vol. 51, Iss. 6. – P. 480–486. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2008.03136.x> (access date: 05.03.2022).
42. Alroughani, R. Pediatric multiple sclerosis: a review / R. Alroughani, A. Boyko. – DOI 10.1186/s12883-018-1026-3. – Text : electronic // BMC Neurology. – 2018. – Vol. 18. – P.2-8. – URL: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-018-1026-3> (access date: 05.03.2022).
43. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease / C. Lechner, M. Baumann, E. M. Hennes [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp-2015-311743. – Text : electronic // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2016. – Vol. 87, Iss. 8. – P. 897–905. – URL: <https://jnnp.bmj.com/content/87/8/897> (access date: 05.03.2022).
44. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines / M. Filippi, P. Preziosa, B. Banwell [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awz144. – Text : electronic // Brain : a journal of neurology. – 2019. – Vol. 142, Iss. 7. – P. 1858–1875. – URL: <https://academic.oup.com/brain/article/142/7/1858/5519813> (access date: 05.03.2022).

45. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders / A. S. López-Chiriboga, M. Majed, J. Fryer [et al.]. – DOI 10.1001/jamaneurol.2018.1814. – Text : electronic // JAMA neurology. – 2018. – Vol. 75, Iss. 11. – P. 1355–1363. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2687471> (access date: 05.03.2022).
46. Balcer L. J. Clinical practice. Optic neuritis / L. J. Balcer. – DOI 10.1056/NEJMcp053247. – Text : electronic // The New England journal of medicine. – 2006. – Vol. 354, Iss. 12. – P. 1273–1280. – URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp053247> (access date: 05.03.2022).
47. Banwell B. Pediatric multiple sclerosis: The 2015 Sydney Carter Award Lecture / B. Banwell. – DOI 10.1212/WNL.0000000000003014. – Text : electronic // Neurology. – 2016. – Vol. 87, Iss. 8. – P. 822–826. – URL: <https://n.neurology.org/content/87/8/822> (access date: 05.03.2022).
48. Behbehani R. Clinical approach to optic neuropathies / R. Behbehani. – Text : electronic // Clinical ophthalmology. – 2007. - Vol. 1, Iss. 3. – P. 233–246. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19668477/> (access date: 05.03.2022).
49. Boomer, J. A. Optic neuritis in adults and children / J. A. Boomer, R. M. Siatkowski. – DOI 10.1080/08820530390895172. – Text : electronic // Seminars in ophthalmology. – 2003. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 174–180. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08820530390895172> (access date: 05.03.2022).
50. Characterization of the spectrum of Korean inflammatory demyelinating diseases according to the diagnostic criteria and AQP4-Ab status / S. M. Kim, P. Waters, M. Woodhall [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2377-14-93. – Text : electronic // BMC neurology. – 2014. – Vol. 14. – P. 93. – URL: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-14-93> (access date: 05.03.2022).

51. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome / A. Langer-Gould, S. M. Brara, B. E. Beaber, C. Koebnick. – DOI 10.1212/WNL.0b013e31828154f3. – Text : electronic // Neurology. – 2013. – Vol. 80, Iss. 6. – P. 548–552. – URL: <https://n.neurology.org/content/80/6/548> (access date: 05.03.2022).
52. Childhood optic neuritis clinical features and outcome / M. Absoud, C. Cummins, N. Desai [et al.]. – DOI 10.1136/adc.2009.175422. – Text : electronic // Archives of disease in childhood. – 2011. – Vol. 96, Iss. 9. – P. 860–862. – URL: <https://adc.bmj.com/content/96/9/860> (access date: 05.03.2022).
53. Chitnis T. Pediatric Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis / T. Chitnis. – Text // Multiple Sclerosis: Diagnosis and Therapy / ed. by H. L. Weiner, J. M. Stankiewicz. – First Edition. – John Wiley and Sons, Ltd, 2012. – P. 101-135.
54. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION) / D. Kidd, B. Burton, G. T. Plant, E. M. Graham. – DOI 10.1093/brain/awg045. – Text : electronic // Brain : a journal of neurology. – 2003. – Vol. 126, Iss. 2. – P. 276–284. – URL: <https://academic.oup.com/brain/article/126/2/276/332534> (access date: 05.03.2022).
55. Clinical and radiological features of recurrent demyelination following acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) / S. Kariyawasam, R. R. Singh, J. Gadian [et al.]. – DOI 10.1016/j.msard.2015.06.013. – Text : electronic // Multiple sclerosis and related disorders. – 2015. – Vol. 4, Iss. 5. – P. 451–456. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221103481500084X> (access date: 05.03.2022).
56. Clinical characteristics and outcomes of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-seropositive optic neuritis in varying age groups: A cohort study in China / H. Song, H. Zhou, M. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jns.2019.03.014. – Text : electronic // Journal of the neurological sciences. – 2019. – Vol. 400. – P. 83–89. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X19301376> (access date: 05.03.2022).

57. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report / T. Chitnis, J. Ness, L. Krupp [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002283. – Text : electronic // Neurology. – 2016. – Vol. 86, Iss. 3. – P. 245–252. – URL: <https://n.neurology.org/content/86/3/245> (access date: 05.03.2022).
58. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty / B. Huppke, D. Ellenberger, H. Rosewich [et al.]. – DOI 10.1111/ene.12327. – Text : electronic // European journal of neurology. – 2014. – Vol. 21, Iss. 3. – P. 441–446. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.12327> (access date: 05.03.2022).
59. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan / H. Torisu, R. Kira, Y. Ishizaki [et al.]. – DOI 10.1016/j.braindev.2009.10.006. – Text : electronic // Brain & development. – 2010. – Vol. 32, Iss. 6. – P. 454–462. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760409002927> (access date: 05.03.2022).
60. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study / B. Banwell, A. Bar-Or, D. L. Arnold [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(11)70045-X. – Text : electronic // The Lancet. Neurology. – 2011. – Vol. 10, Iss. 5. – P. 436–445. – URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(11\)70045-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(11)70045-X/fulltext) (access date: 05.03.2022).
61. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children / A. McKeon, V. A. Lennon, T. Lotze [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000314832.24682.c6. – Text : electronic // Neurology. – 2008. – Vol. 71, Iss. 2. – P. 93–100. – URL: <https://n.neurology.org/content/71/2/93> (access date: 05.03.2022).
62. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up / M. P. Amato, B. Goretti, A. Ghezzi [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3181f4d821. – Text : electronic // Neurology. – 2010. – Vol. 75, Iss. 13. – P. 1134–1140. – URL: <https://n.neurology.org/content/75/13/1134> (access date: 05.03.2022).

63. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS / M. P. Amato, B. Goretti, A. Ghezzi [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000312276.23177.fa. – Text : electronic // Neurology. – 2008. – Vol. 70, Iss. 20. – P. 1891–1897. – URL: <https://n.neurology.org/content/70/20/1891> (access date: 05.03.2022).
64. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: results from a United States network / L. Julian, D. Serafin, L. Charvet [et al.]. – DOI 10.1177/0883073812464816. – Text : electronic // Journal of child neurology. – 2013. – Vol. 28, Iss. 1. – P. 102–107. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073812464816> (access date: 05.03.2022).
65. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood / M. Tardieu, B. Banwell, J. S. Wolinsky [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002877. – Text : electronic // Neurology. – 2016. – Vol. 87, Iss. 9, Suppl. 2. – P. S8–S11. – URL: https://n.neurology.org/content/87/9_Supplement_2/S8 (access date: 05.03.2022).
66. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders / L. B. Krupp, B. Banwell, S. Tenenbaum [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8. – Text : electronic // Neurology. – 2007. – Vol. 68, Iss. 16, Suppl. 2. – P. S7–S12. – URL: https://n.neurology.org/content/68/16_suppl_2/S7 (access date: 05.03.2022).
67. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis / D. Pohl, K. Rostasy, H. Reiber, F. Hanefeld. – DOI 10.1212/01.wnl.0000144352.67102.bc. – Text : electronic // Neurology. – 2004. – Vol. 63, Iss. 10. – P. 1966–1967. – URL: <https://n.neurology.org/content/63/10/1966> (access date: 05.03.2022).
68. De Goede, C. G. Acquired transverse myelopathy in children in the United Kingdom – A 2 year prospective study / C. G. De Goede, E. M. Holmes, M. G. Pike. – DOI 10.1016/j.ejpn.2009.12.002. – Text : electronic // European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. – 2010. – Vol. 14, Iss. 6. – P. 479–487. – URL: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(09\)00221-9/fulltext](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(09)00221-9/fulltext) (access date: 05.03.2022).

69. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States / T. Chitnis, B. Glanz, S. Jaffin, B. Healy. – DOI 10.1177/1352458508101933. – Text : electronic // Multiple sclerosis. – 2009. – Vol. 15, Iss. 5. – P. 627–631. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458508101933> (access date: 05.03.2022).
70. Determinants of prognosis of acute transverse myelitis in children / R. Miyazawa, Y. Ikeuchi, T. Tomomasa [et al.]. – DOI 10.1046/j.1442-200x.2003.01773.x. – Text : electronic // Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. – 2003. – Vol. 45, Iss. 5. – P. 512–516. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1442-200X.2003.01773.x> (access date: 05.03.2022).
71. Development of a standardized MRI scoring tool for CNS demyelination in children / L. H. Verhey, H. M. Branson, S. Laughlin [et al.]. – DOI 10.3174/ajnr.A3382. – Text : electronic // AJNR. American journal of neuroradiology. – 2013. – Vol. 34, Iss. 6. – P. 1271–1277. – URL: <http://www.ajnr.org/content/34/6/1271> (access date: 05.03.2022).
72. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A. J. Thompson, B. L. Banwell, F. Barkhof [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. – Text : electronic // The Lancet. Neurology. – 2018. – Vol. 17, Iss. 2. – P. 162–173. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217304702> (access date: 05.03.2022).
73. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children / Y. Hachohen, K. Mankad, W. K. Chong [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000004117. – Text : electronic // Neurology. – 2017. – Vol. 89, Iss. 3. – P. 269–278. – URL: <https://n.neurology.org/content/89/3/269> (access date: 05.03.2022).
74. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" / C. H. Polman, S. C. Reingold, S. Reingold [et al.]. – DOI 10.1002/ana.20703. –

- Text : electronic // *Annals of neurology*. – 2005. – Vol. 58, Iss. 6. – P. 840–846. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.20703> (access date: 05.03.2022).
75. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell [et al.]. – DOI 10.1002/ana.22366. – Text : electronic // *Annals of neurology*. – 2011. – Vol. 69, Iss. 2. – P. 292–302. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22366> (access date: 05.03.2022).
76. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders / K. Rostasy, B. Bajer-Kornek, S. Venkateswaran [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002878. – Text : electronic // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, Iss. 9, Suppl. 2. – P. S28–S37. – URL: https://n.neurology.org/content/87/9_Supplement_2/S28 (access date: 05.03.2022).
77. E.U. paediatric MOG consortium consensus : Part 1 – Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders / A. L. Bruijstens, C. Lechner, L. Flet-Berliac [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpn.2020.10.006. – Text : electronic // *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. – 2020. – Vol. 29. – P. 2–13. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379820301975> (access date: 05.03.2022).
78. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study / A. Boiko, G. Vorobeychik, D. Paty [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.59.7.1006. – Text : electronic // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59, Iss. 7. – P. 1006–1010. – URL: <https://n.neurology.org/content/59/7/1006> (access date: 05.03.2022).
79. Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome / B. Kornek, B. Schmitl, K. Vass [et al.]. – DOI 10.1177/1352458512444661. – Text : electronic // *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. – 2012. – Vol. 18, Iss. 12. – P. 1768–1774. – URL:

- <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458512444661> (access date: 05.03.2022).
80. Fatigue and physical functioning in children with multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis / L. C. Toussaint-Duyster, Y. Wong, M. H. Van der Cammen-van Zijp [et al.]. – DOI 10.1177/1352458517706038. – Text : electronic // Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). – 2008. – Vol. 24, Iss. 7. – P. 982–990. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517706038> (access date: 05.03.2022).
81. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability / Y. Mikaeloff, S. Suissa, L. Vallée [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2003.10.056. – Text : electronic // The Journal of pediatrics. – 2004. – Vol. 144, Iss. 2. – P. 246–252. – URL: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(03\)00776-5/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(03)00776-5/fulltext) (access date: 05.03.2022).
82. Fridinger, S. E. Defining encephalopathy in acute disseminated encephalomyelitis / S. E. Fridinger, G. Alper. – DOI 10.1177/0883073813489732. – Text : electronic // Journal of child neurology. – 2014. – Vol. 29, Iss. 6. – P. 751–755. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073813489732> (access date: 05.03.2022).
83. Functional-structural correlations in the afferent visual pathway in pediatric demyelination / E. A. Yeh, R. A. Marrie, Y. A. Reginald [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000001046. – Text : electronic // Neurology. – 2014. – Vol. 83, Iss. 23. – P. 2147–2152. – URL: <https://n.neurology.org/content/83/23/2147> (access date: 05.03.2022).
84. Geographic variations of multiple sclerosis in France / A. Fromont, C. Binquet, E. A. Sauleau [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awq134. – Text : electronic // Brain : a journal of neurology. – 2010. – Vol. 133, Iss. 7. – P. 1889–189. – URL: <https://academic.oup.com/brain/article/133/7/1889/327700> (access date: 05.03.2022).

85. Giacomini, T. Pediatric optic neuritis and anti MOG antibodies: a cohort of Italian patients / T. Giacomini, T. Foadelli, P. Annovazzi [et al.]. – DOI 10.1016/j.msard.2019.101917. – Text : electronic // Multiple sclerosis and related disorders. – 2019. – Vol. 39. – P. 101917. – URL: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(19\)30988-5/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(19)30988-5/fulltext) (access date: 05.03.2022).
86. Gombolay, G. Y. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders / G. Y. Gombolay, T. Chitnis. – DOI 10.1007/s11940-018-0502-9. – Text : electronic // Current treatment options in neurology. – 2018. – Vol. 20, Iss. 6. – P. 19. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11940-018-0502-9> (access date: 05.03.2022).
87. Hanefeld, F. Multiple sclerosis in childhood / F. Hanefeld. – Text : electronic // Current opinion in neurology and neurosurgery. – 1992. – Vol. 5, Iss. 3. – P. 359–363. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1623265/> (дата обращения: 05.03.2022).
88. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination / G. Disanto, S. Magalhaes, A. E. Handel [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e31820ee1cd. – Text : electronic // Neurology. – 2011. – Vol. 76, Iss. 9. – P. 781–786. – URL: <https://n.neurology.org/content/76/9/781> (access date: 05.03.2022).
89. Idiopathic acute transverse myelitis in children: an analysis and discussion of MRI findings / G. Alper, K. A. Petropoulou, C. R. Fitz [et al.]. – DOI 10.1177/1352458510381393. – Text : electronic // Multiple sclerosis . – 2011. – Vol. 17, Iss. 1. – P. 74–80. – URL: <https://doi.org/https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458510381393> (access date: 05.03.2022).
90. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel / V. A. Lennon, T. J. Kryzer, S. J. Pittock [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20050304. – Text : electronic // The Journal of experimental medicine. – 2005. – Vol. 202, Iss. 4. – P. 473–477. – URL: <https://rupress.org/jem/article/202/4/473/52996/IgG-marker-of-optic-spinal-multiple-sclerosis> (access date: 05.03.2022).

91. Incidence and outcome of acquired demyelinating syndromes in Dutch children: update of a nationwide and prospective study / C. L. de Mol, Y. Wong, E. D. van Pelt [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-018-8835-6. – Text : electronic // Journal of neurology. – 2018. – Vol. 265, Iss. 6. – P. 1310–1319. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-018-8835-6> (access date: 05.03.2022).
92. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children / A. Langer-Gould, J. L. Zhang, J. Chung [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e31822facdd. – Text : electronic // Neurology. – 2011. – Vol. 77, Iss. 12. – P. 1143–1148. – URL: <https://n.neurology.org/content/77/12/1143> (access date: 05.03.2022).
93. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study / I. A. Ketelslegers, C. E. Catsman-Berrevoets, R. F. Neuteboom [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-012-6441-6. – Text : electronic // Journal of neurology. – 2012. – Vol. 259, Iss. 9. – P. 1929–1935. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-012-6441-6> (access date: 05.03.2022).
94. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children / B. Banwell, J. Kennedy, D. Sadovnick [et al.]. DOI 10.1212/01.wnl.0000339482.84392.bd. – Text : electronic // Neurology. – 2009. – Vol. 72, Iss. 3. – P. 232–239. – URL: <https://n.neurology.org/content/72/3/232> (access date: 05.03.2022).
95. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions / L. B. Krupp, M. Tardieu, M. P. Amato [et al.]. – DOI 10.1177/1352458513484547. – Text : electronic // Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). – 2013. – Vol. 19, Iss. 10. – P. 1261–1267. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458513484547> (access date: 05.03.2022).
96. Karussis, D. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes / D. Karussis, P. Petrou. – DOI 10.1016/j.autrev.2013.10.003. – Text :

- electronic // Autoimmunity reviews. – 2014. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 215–224. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156899721300178X> (access date: 05.03.2022).
97. Lai, C. Y. Recurrent isolated optic neuritis in children / C. Y. Lai, E. Yeh. – Text // 42nd Annual Meeting of the Child Neurology Society. – 2013. – Vol. 74. – P. S152.
98. “Leukodystrophy-like” phenotype in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease / Y. Hachohen, T. Rossor, K. Mankad [et.al]. – DOI 10.1111/dmcn.13649. – Text : electronic // Developmental medicine and child neurology. – 2018. – Vol. 60, Iss. 4. – P. 417–423. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.13649> (access date: 05.03.2022).
99. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests / A. Ghezzi, V. Martinelli, V. Torri [et al.]. – DOI 10.1007/s004150050453. – Text : electronic // Journal of neurology. – 1999. – Vol. 246, Iss. 9. – P. 770–775. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s004150050453> (access date: 05.03.2022).
100. Long-term motor, cognitive and behavioral outcome of acute disseminated encephalomyelitis / S. Shilo, O. Michaeli, E. Shahar, S. Ravid. – DOI 10.1016/j.ejpn.2016.01.008. – Text : electronic // European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. – 2016. – Vol. 20, Iss. 3. – P. 361–367. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109037981600026X> (access date: 05.03.2022).
101. Long-term neurocognitive outcome and quality of life in pediatric acute disseminated encephalomyelitis / A. Suppiej, E. Cainelli, G. Casara [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2013.12.006. – Text : electronic // Pediatric neurology. – 2014. – Vol. 50, Iss. 4. – P. 363–367. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088789941300742X> (access date: 05.03.2022).
102. Long-Term Neurocognitive, Psychosocial, and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Pediatric-Onset Acute Disseminated Encephalomyelitis / C. Beatty,

- R. A. Bowler, O. Farooq [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.003. – Text : electronic // Pediatric neurology. – 2016. – Vol. 57. – P. 64–73. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899416000291> (access date: 05.03.2022).
103. Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network / L. E. Charvet, E. H. O'Donnell, A. L. Belman [et al.]. – DOI 10.1177/1352458514527862. – Text : electronic // Multiple sclerosis. – 2014. – Vol. 20, Iss. 11. – P. 1502–1510. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514527862> (access date: 05.03.2022).
104. McKay, K. A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis / K. A. McKay, J. Hillert, A. Manouchehrinia. – DOI 10.1212/WNL.00000000000007647. – Text : electronic // Neurology. – 2019. – Vol. 92, Iss. 24. – P. e2764–e2773. – URL: <https://n.neurology.org/content/92/24/e2764> (access date: 05.03.2022).
105. Minegishi, M. Pediatric acquired demyelinating syndrome (ADS) in inpatient hospital settings: The hospitalization rate, costs, and outcomes in the US / M. Minegishi, T. Takahashi, M. Testa. – DOI 10.1016/j.msard.2019.06.031. – Text : electronic // Multiple sclerosis and related disorders. – 2019. – Vol. 34. – P. 150–157. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034819302779> (access date: 05.03.2022).
106. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes / J. K. Swanton, K. Fernando, C. M. Dalton [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.2005.073247. – Text : electronic // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2006. – Vol. 77, Iss. 7. – P. 830–833. – URL: <https://jnnp.bmj.com/content/77/7/830> (access date: 05.03.2022).
107. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome / S. Jarius, K. Ruprecht, I. Kleiter [et al.]. – DOI

- 10.1186/s12974-016-0718-0. – Text : electronic // Journal of neuroinflammation. – 2016. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 280. – URL: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0718-0> (access date: 05.03.2022).
108. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study / G. Fadda, R. A. Brown, G. Longoni [et al.]. – DOI 10.1016/S2352-4642(18)30026-9. – Text : electronic // The Lancet. Child & adolescent health. – 2018. – Vol. 2, Iss. 3. – P. 191–204. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352464218300269> (access date: 05.03.2022).
109. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update / H. J. Kim, F. Paul, M. A. Lana-Peixoto [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000001367. – Text : electronic // Neurology. – 2015. – Vol. 84, Iss. 11. – P. 1165–1173. – URL: <https://n.neurology.org/content/84/11/1165> (access date: 05.03.2022).
110. MRI findings in acute idiopathic transverse myelopathy in children / S. Andronikou, G. Albuquerque-Jonathan, J. Wilmschurst, R. Hewlett. – DOI 10.1007/s00247-003-1004-8. – Text : electronic // Pediatric radiology. – 2003. – Vol. 33, Iss. 9. – P. 624–629. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-003-1004-8> (access date: 05.03.2022).
111. MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis / B. Banwell, D. L. Arnold, J. Tillema [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002787. – Text : electronic // Neurology. – 2016. – Vol. 87, Iss. 9, Suppl. 2. – P. S88–S96. – URL: https://n.neurology.org/content/87/9_Supplement_2/S88 (access date: 05.03.2022).
112. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study / L. H. Verhey, H. M. Branson, M. M. Shroff [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(11)70250-2. – Text : electronic // The Lancet. Neurology. – 2011. – Vol. 10, Iss. 12. – P.1065–

1073. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442211702502> (access date: 05.03.2022).
113. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood / Y. Mikaeloff, C. Adamsbaum, B. Husson [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awh218. – Text : electronic // Brain : a journal of neurology. – 2004. – Vol. 127, Iss. 9. – P. 1942–1947. – URL: <https://academic.oup.com/brain/article/127/9/1942/313058> (access date: 05.03.2022).
114. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research / A. Waldman, A. Ghezzi, A. Bar-Or [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(14)70093-6. – Text : electronic // The Lancet. Neurology. – 2014. – Vol. 13, Iss. 9. – P. 936–948. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442214700936> (access date: 05.03.2022).
115. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions / B. Banwell, A. Bar-Or, A. Ghezzi [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(07)70242-9. – Text : electronic // The Lancet. Neurology. – 2007. – Vol. 6, Iss. 10. – P. 887–902. – URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(07\)70242-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(07)70242-9/fulltext) (access date: 05.03.2022).
116. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up / Optic Neuritis Study Group. – DOI 10.1001/archneur.65.6.727. – Text : electronic // Archives of neurology. – 2008. – Vol. 65, Iss. 6. – P. 727–732. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/795756> (access date: 05.03.2022).
117. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes / S. Duignan, S. Wright, T. Rossor, [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.13703. – Text : electronic // Developmental medicine and child neurology. – 2018. – Vol. 60, Iss. 9. – P. 958–962. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.13703> (access date: 05.03.2022).

118. Neuroimmune disorders of the central nervous system in children in the molecular era / E. Wells, Y. Hachohen, A. Waldman [et al.]. – DOI 10.1038/s41582-018-0024-9. – Text : electronic // Nature reviews. Neurology. – 2018. – Vol. 14, Iss. 7. – P. 433–445. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41582-018-0024-9> (access date: 05.03.2022).
119. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents / S. Tenenbaum, T. Chitnis, I. Nakashima [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002824. – Text : electronic // Neurology. – 2016. – Vol. 87, Iss. 9, Suppl. 2. – P. S59–S66. – URL: https://n.neurology.org/content/87/9_Supplement_2/S59 (access date: 05.03.2022).
120. Neuromyelitis optica with onset in childhood and adolescence / Y. D. Frago, M. L. Ferreira, E. M. Oliveira [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.003. – Text : electronic // Pediatric neurology. – 2014. – Vol. 50, Iss. 1. – P. 66–68. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088789941300413X> (access date: 05.03.2022).
121. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders / B. Banwell, S. Tenenbaum, V. A. Lennon [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000284600.80782.d5. – Text : electronic // Neurology. – 2008. – Vol. 70, Iss. 5. – P. 344–352. – URL: <https://n.neurology.org/content/70/5/344> (access date: 05.03.2022).
122. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols / C. M. Poser, D. W. Paty, L. Scheinberg [et al.]. – DOI 10.1002/ana.410130302. – Text : electronic // Annals of neurology. – 1983. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 227–231. – URL: <https://doi.org/10.1002/ana.410130302> (access date: 05.03.2022).
123. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis / N. Heussinger, E. Kontopantelis, J. Gburek-Augustat [et al.]. – DOI 10.1002/ana.24409. – Text : electronic // Annals of neurology. – 2015. – Vol. 77, Iss. 6. – P. 1076–1082. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24409> (access date: 05.03.2022).

124. Optic neuritis in children / D. S. Morales, R. M. Siatkowski, C. W. Howard, R. Warman. – Text : electronic // Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. – 2000. – Vol. 37, Iss. 5. – P. 254–259. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11020105/> (access date: 05.03.2022).
125. Optic neuritis in children: clinical features and visual outcome / K. M. Brady, A. S. Brar, A. G. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/s1091-8531(99)70078-9. – Text : electronic // Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. – 1999. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 98–103. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1091853199700789> (access date: 05.03.2022).
126. Optic neuritis: diagnostic criteria application in clinical practice / A. Protti, C. Spreafico, R. Frigerio [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-004-0316-2. – Text : electronic // Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. – 2004. – Vol. 25, Suppl. 3. – P. S296–S297. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-004-0316-2> (access date: 05.03.2022).
127. Osborne, B. J. Optic neuritis and risk of MS: differential diagnosis and management / B. J. Osborne, N. L. Volpe. – DOI 10.3949/ccjm.76a.07268. – Text : electronic // Cleveland Clinic journal of medicine. – 2009. – Vol. 76, Iss. 3. P. 181–190. – URL: <https://www.ccjm.org/content/76/3/181> (access date: 05.03.2022).
128. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features / M. Absoud, M. Lim, W. Chong [et al.]. – DOI 10.1177/1352458512445944. – Text : electronic // Multiple sclerosis. – 2013. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 76–86. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458512445944> (access date: 05.03.2022).
129. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome / Y. Wong, Y. Hacoen, T. Armangue [et al.]. – DOI 10.1111/ene.13602. – Text : electronic // European journal of neurology.

- 2018. – Vol. 25, Iss. 5. – P. 782–786. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13602> (access date: 05.03.2022).
130. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey / D. Pohl, I. Hennemuth, R. von Kries, F. Hanefeld. – DOI 10.1007/s00431-006-0249-2. – Text : electronic // European journal of pediatrics. – 2007. – Vol. 166, Iss. 5. – P. 405–412. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-006-0249-2> (access date: 05.03.2022).
131. Paediatric multiple sclerosis: examining utility of the McDonald 2010 criteria / S. Sedani, M. J. Lim, C. Hemingway [et al.]. – DOI 10.1177/1352458511426815. – Text : electronic // Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). – 2012. – Vol. 18, Iss. 5. – P. 679–682. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458511426815> (access date: 05.03.2022).
132. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features / M. Absoud, M. Lim, R. Appleton [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp-2014-308550 – Text : electronic // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2015. – Vol. 86, Iss. 4. – P. 470–472. – URL: <https://jnnp.bmj.com/content/86/4/470> (access date: 05.03.2022).
133. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children / Y. Mikaeloff, G. Caridade, M. Tardieu [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awm198. – Text : electronic // Brain : a journal of neurology. – 2007. – Vol. 130, Iss. 10. – P. 2589–2595. – URL: <https://academic.oup.com/brain/article/130/10/2589/375336> (access date: 05.03.2022).
134. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials / D. Pohl, K. Rostasy, S. Treiber-Held [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2006.01.003. – Text : electronic // The Journal of pediatrics. – 2006. – Vol. 149, Iss. 1. – P. 125–127. – URL:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347606000047> (access date: 05.03.2022).
135. Pediatric optic neuritis: brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis / G. R. Bonhomme, A. T. Waldman, L. J. Balcer [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000344163.65326.48. – Text : electronic // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, Iss. 10. – P. 881–885. – URL: <https://n.neurology.org/content/72/10/881> (access date: 05.03.2022).
136. Pediatric Optic Neuritis: What Is New / M. Borchert, G. T. Liu, S. Pineles, A. T. Waldman. – DOI 10.1097/WNO.0000000000000551. – Text : electronic // *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. – 2017. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. S14–S22. – URL: https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/Abstract/2017/09001/Pediatric_Optic_Neuritis_What_Is_New.3.a_spx (access date: 05.03.2022).
137. Pediatric transverse myelitis / M. Absoud, B. Greenberg, M. Lim [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002820. – Text : electronic // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, Iss. 9, Suppl. 2. – P. S46–S52. – URL: https://n.neurology.org/content/87/9_Supplement_2/S46 (access date: 05.03.2022).
138. Petzold, A. Aquaporin-4 and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in immune-mediated optic neuritis at long-term follow-up / A. Petzold, M. Woodhall, Z. Khaleeli. – DOI 10.1136/jnnp-2019-320493. – Text : electronic // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2019. – Vol. 90, Iss. 9. – P. 1021–1026. – URL: <https://jnnp.bmj.com/content/90/9/1021> (access date: 05.03.2022).
139. Pohl, D. Epidemiology, immunopathogenesis and management of pediatric central nervous system inflammatory demyelinating conditions / D. Pohl. – DOI 10.1097/WCO.0b013e3282fd172b. – Text : electronic // *Current opinion in neurology*. – 2008. – Vol. 21, Iss. 3. – P. 366–372. – URL: <https://journals.lww.com/co->

- [neurology/Abstract/2008/06000/Epidemiology,_immunopathogenesis_and_management_of.24.aspx](#) (access date: 05.03.2022).
140. Prognostic indicators of acute transverse myelitis in 39 children / L. Chen, J. Li, Z. Guo [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.022. – Text : electronic // Pediatric neurology. – 2013. – Vol. 49, Iss. 6. – P. 397–400. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088789941300547X> (access date: 05.03.2022).
141. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome / E. M. Hennes, M. Baumann, K. Schanda [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000004312. – Text : electronic // Neurology. – 2017. – Vol. 89, Iss. 9. – P. 900–908. – URL: <https://n.neurology.org/content/89/9/900> (access date: 05.03.2022).
142. Protocol for a multicentre randomised controlled TRIal of IntraVENous immunoglobulin versus standard therapy for the treatment of transverse myelitis in adults and children (STRIVE) / M. Absoud, J. Gadian, J. Hellier [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2015-008312. – Text : electronic // BMJ open. – 2015. – Vol. 5, Iss. 5. – P. e008312. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/5/e008312> (access date: 05.03.2022).
143. Recovery From Central Nervous System Acute Demyelination in Children / J. O'Mahony, R. A. Marrie, A. Laporte [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2015-0028. – Text : electronic // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136, Iss. 1. – P. e115–e123. – URL: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/136/1/e115/28843/Recovery-From-Central-Nervous-System-Acute?redirectedFrom=fulltext> (access date: 05.03.2022).
144. Recurrent optic neuritis associated with Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system / D. Pohl, K. Rostasy, J. Gieffers [et al.]. – DOI 10.1017/S0012162206001642. – Text : electronic // Developmental medicine and child neurology. – 2006. – Vol. 48, Iss. 9. – P. 770–772. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1017/S0012162206001642> (access date: 05.03.2022).

145. Relapsing Demyelinating Syndromes in Children: A Practical Review of Neuroradiological Mimics / S. Chhabda, P. Malik, N. Reddy [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2020.00627. – Text : electronic // *Frontiers in neurology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 627 – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00627/full> (access date: 05.03.2022).
146. Retinal nerve fiber thickness in inflammatory demyelinating diseases of childhood onset / E. A. Yeh, B. Weinstock-Guttman, N. Lincoff [et al.]. – DOI 10.1177/1352458509104586. – Text : electronic // *Multiple sclerosis Journal*. – 2009. – Vol. 15, Iss. 7. – P. 802–810. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458509104586> (access date: 05.03.2022).
147. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis / C. F. Lucchinetti, I. Kiers, A. O'Duffy [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.49.5.1413. – Text : electronic // *Neurology*, 1997. – Vol. 49, Iss. 5. – P. 1413–1418. – URL: <https://n.neurology.org/content/49/5/1413> (access date: 05.03.2022).
148. Role of aquaporin-4 water channel in the development and integrity of the blood-brain barrier / B. Nico, A. Frigeri, G. P. Nicchia [et al.]. – DOI 10.1242/jcs.114.7.1297. – Text : electronic // *Journal of cell science*. – 2001. – Vol. 114, Iss. 7. – P. 1297–1307. – URL: <https://journals.biologists.com/jcs/article/114/7/1297/26656/Role-of-aquaporin-4-water-channel-in-the> (access date: 05.03.2022).
149. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children / D. J. Callen, M. M. Shroff, H. M. Branson [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000338630.20412.45. – Text : electronic // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, Iss. 11. – P. 968–973. – URL: <https://n.neurology.org/content/72/11/968> (access date: 05.03.2022).
150. Short term outcome of ADEM: Results from a retrospective cohort study from South India / M. Iype, P. Kunju, G. Saradakutty [et al.]. – DOI 10.1016/j.msard.2017.09.018. – Text : electronic // *Multiple sclerosis and related*

- disorders. – 2017. – Vol. 18. – P. 128–134. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034817302225> (access date: 05.03.2022).
151. Skov, A. G. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis after optic neuritis: a literature survey / A. G. Skov, T. Skov, J. L. Frederiksen. – DOI 10.1177/1352458510391340. – Text : electronic // Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). – 2011. – Vol. 17, Iss. 4. – P. 404–410. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458510391340> (access date: 05.03.2022).
152. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica / T. E. Lotze, J. L. Northrop, G. J. Hutton [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2007-2758. – Text : electronic // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, Iss. 5. – P. e1039–e1047. – URL: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/122/5/e1039/71478/Spectrum-of-Pediatric-Neuromyelitis-Optica?redirectedFrom=fulltext> (access date: 05.03.2022).
153. Tanaka, S. T. Transverse myelitis in children: long-term urological outcomes / S. T. Tanaka, A. R. Stone, E. A. Kurzrock. – DOI 10.1016/S0022-5347(05)00929-8. – Text : electronic // The Journal of urology. – 2006. – Vol. 175, Iss. 5. – P. 1865–1868. – URL: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/S0022-5347%2805%2900929-8> (access date: 05.03.2022).
154. Tenenbaum, S. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients / S. Tenenbaum, N. Chamoles, N. Fejerman. – DOI 10.1212/wnl.59.8.1224. – Text : electronic // Neurology. – 2002. – Vol. 59, Iss. 8. – P. 1224–1231. – URL: <https://n.neurology.org/content/59/8/1224> (access date: 05.03.2022).
155. Tenenbaum, S. N. Pediatric Multiple Sclerosis: Distinguishing Clinical and MR Imaging Features / S. N. Tenenbaum. – DOI 10.1016/j.nic.2016.12.007. – Text : electronic // Neuroimaging clinics of North America. – 2017. – Vol. 27, Iss. 2. – P. 229–250. – URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1052514916301319?via%3Dihub> (access date: 05.03.2022).

156. Tenenbaum, S. Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis / S. Tenenbaum, E. A. Yeh, Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). – DOI 10.3389/fped.2020.00339. – Text : electronic // *Frontiers in pediatrics*. – 2020. – Vol. 8. – P. 339. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00339/full> (access date: 05.03.2022).
157. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children / M. Wilejto, M. Shroff, J. R. Buncic [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000224757.69746.fb. – Text : electronic // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67, Iss. 2. – P. 258–262. – URL: <https://n.neurology.org/content/67/2/258> (access date: 05.03.2022).
158. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults / C. L. de Mol, Y. Wong, E. D. van Pelt [et al.]. – DOI 10.1177/1352458519845112. – Text : electronic // *Multiple sclerosis*. – 2020. – Vol. 26, Iss. 7. – P. 806–814. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458519845112> (access date: 05.03.2022).
159. The demographic, clinical, and magnetic resonance imaging (MRI) features of transverse myelitis in children / T. Thomas, H. M. Branson, L. H. Verhey [et al.]. – DOI 10.1177/0883073811420495. – Text : electronic // *Journal of child neurology*. – 2012. – Vol. 27, Iss. 1. – P. 11–21. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073811420495> (access date: 05.03.2022).
160. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition : Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. – DOI 10.1016/s0035-3787(05)85119-7. – Text : electronic // *Cephalalgia : an international journal of headache*. – 2004. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 9–160. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14979299/> (access date: 05.03.2022).

161. The natural history of recurrent optic neuritis / I. Pirko, L. A. Blauwet, T. Lesnick [et al.]. – DOI 10.1001/archneur.61.9.1401. – Text : electronic // Archives of neurology. – 2004. – Vol. 61, Iss. 9. – P. 1401–1405. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/786634> (access date: 05.03.2022).
162. The Spectrum of Inflammatory Acquired Demyelinating Syndromes in Children / R. Neuteboom, C. Wilbur, D. Van Pelt [et al.]. – DOI 10.1016/j.spen.2017.08.007. – Text : electronic // Seminars in pediatric neurology. – 2017. - Vol. 24, Iss. 3. – P. 189–200. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1071909117301031?via%3Dihub> (access date: 05.03.2022).
163. The spectrum of neuromyelitis optica / D. M. Wingerchuk, V. A. Lennon, C. F. Lucchinetti [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(07)70216-8. – Text : electronic // The Lancet. Neurology. – 2007. – Vol. 6, Iss. 9. – P. 805–815. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442207702168> (access date: 05.03.2022).
164. Understanding Childhood Neuroimmune Diseases of the Central Nervous System / S. Matricardi, G. Farello, S. Savasta, A. Verrotti. – DOI 10.3389/fped.2019.00511. – Text : electronic // Frontiers in pediatrics. – 2019. – Vol. 7. – P. 511. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00511/full> (access date: 05.03.2022).
165. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis / E. M. Mowry, L. B. Krupp, M. Milazzo [et al.]. – DOI 10.1002/ana.21972. – Text : electronic // Annals of neurology. – 2010. – Vol. 67, Iss. 5. – P. 618–624. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.21972> (access date: 05.03.2022).
166. Voitenkov, V. Visual pathways involvement in clinically isolated syndrome in children / V. Voitenkov, N. Skripchenko, A. Klimkin. – DOI 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.02.30. – Text : electronic // International journal of ophthalmology. – 2005. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 382–384. – URL:

http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20150230&flag=1
(access date: 05.03.2022).

167. Wang, C. Clinical Approach to Pediatric Transverse Myelitis, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Acute Flaccid Myelitis / C. Wang, B. Greenberg. – DOI 10.3390/children6050070. – Text : electronic // Children (Basel, Switzerland). – 2019. – Vol. 6, Iss. 5. – P. 70. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9067/6/5/70> (access date: 05.03.2022).
168. Waubant, E. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk / E. Waubant, E. M. Mowry, L. Krupp. – DOI 10.1212/WNL.0b013e31821e552a. – Text : electronic // Neurology. – 2011. – Vol. 76, Iss. 23. – P. 1989–1995. – URL: <https://n.neurology.org/content/76/23/1989> (access date: 05.03.2022).
169. Wolf, V. L. Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis / V. L. Wolf, P. J. Lupo, T. E. Lotze. – DOI 10.1177/0883073812452916. – Text : electronic // Journal of child neurology. – 2012. – Vol. 27, Iss.11. – P. 1426–1436. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073812452916> (access date: 05.03.2022).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Диагностические критерии рассеянного склероза McDonald (2010)

(Polman et al., 2011)

Клинические признаки	Дополнительные данные, необходимые для установления диагноза рассеянного склероза (РС)
≥ 2 обострений; объективные клинические данные о наличии ≥ 2 очагов или объективные клинические данные о наличии 1 очага при достоверных данных анамнеза о наличии предшествующего обострения	Не требуется
≥ 2 обострений; объективные клинические данные о наличии 1 очага	Диссеминация в пространстве (ДВП), которая подтверждается признаками: наличие ≥ 1 очага не менее чем в 2 из 4 типичных для РС участках ЦНС (перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально или в спинном мозге); или ожидание следующего клинического обострения с поражением другого участка ЦНС
≥ 2 обострений; объективные клинические данные о наличии ≥ 2 очагов	Диссеминация во времени (ДВВ), которая подтверждается признаками: одновременное наличие асимптоматических Gd-контрастирующих и неконтрастирующих очагов в любое время; или новый/е T2- и/или Gd-контрастирующий/е очаг/очаги при повторной МРТ, вне зависимости от времени их появления по отношению к первому сканированию; или ожидание 2-го клинического обострения
1 обострение; объективные клинические признаки наличия одного клинического очага	ДВП и ДВВ
Постепенное неврологическое прогрессирование, предполагающее наличие РС (первично-прогрессирующий рассеянный склероз)	1 год прогрессирования + 2 из 3 следующих критериев: а) признаки ДВП в головном мозге; б) признаки ДВП в спинном мозге (≥ 2 T2 очагов); в) олигоклональный синтез IgG в ликворе

Приложение 2

Шкала Функциональных Систем (FS) (J.Kurtzke, 1983)

Группа симптомов	Классификация в зависимости от степени нарушения функций
Симптомы поражения пирамидного пути	1 – патологические пирамидные рефлексy без снижения силы 2 – незначительное снижение мышечной силы 3 – незначительный или умеренный геми- или парапарез (слабость, но расцениваемая как повышенная утомляемость при сохранении основных функций после небольшого отдыха), тяжелый монопарез (значительная утрата функций) 4 – отчетливый геми- или парапарез (с нарушением функции), умеренный тетрапарез (функция значительно восстанавливается после короткого отдыха) 5 – параплегия, гемиплегия или отчетливый тетрапарез 6 – тетраплегия
Нарушения координации	1. Неврологические симптомы без нарушения функции 2. Незначительная атаксия (функции практически не страдают, но интенционный тремор или мимопопадание отчетливо выявляются в пробах) 3. Умеренная атаксия туловища или конечностей (тремор и дисметрия затрудняют движения) 4. Выраженная атаксия во всех конечностях (выполнение направленных движений сильно затруднено) 5. Невозможность выполнения направленных движений из-за атаксии Примечание: при регистрации этих нарушений отдельно помечают, есть ли у больного выраженные парезы (более 3 баллов по шкале поражения пирамидной системы)
Нарушения черепных нервов (кроме II пары)	1. Симптомы без нарушения функций 2. Умеренно выраженный нистагм или другие незначительные нарушения 3. Выраженный нистагм, отчетливые симптомы вовлечения глазодвигательных или лицевого нервов, умеренные симптомы поражения других черепных нервов 4. Выраженная дизартрия или другие выраженные нарушения 5. Невозможность глотать или говорить
Нарушения чувствительности	1. Снижение вибрационной и мышечно-суставной чувствительности на одной-двух конечностях

	<p>2. Некоторое снижение тактильной, болевой чувствительности или чувства давления и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности на одной или двух конечностях, или только снижение мышечно-суставного чувства на трех или четырех конечностях</p> <p>3. Отчетливое снижение тактильной, болевой чувствительности или чувства давления и/или потеря вибрационной чувствительности на одной или двух конечностях или незначительное снижение тактильной, болевой и/или умеренное снижение всей проприоцептивной чувствительности на трех или четырех конечностях</p> <p>4. Значительное снижение тактильной, болевой чувствительности или потеря проприоцептивной (или в комбинации) на одной или двух конечностях, или умеренное снижение тактильной, болевой чувствительности и/или выраженные нарушения проприоцепции на более чем двух конечностях</p> <p>5. Потеря чувствительности на одной или двух конечностях, или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцепции на всем теле ниже головы</p> <p>6. Потеря всех видов чувствительности ниже головы</p>
Нарушения функций тазовых органов	<p>1. Незначительные нарушения мочеиспускания (императивные позывы или задержки)</p> <p>2. Умеренно выраженные задержки, императивные позывы, запоры или редкие эпизоды недержания</p> <p>3. Частые эпизоды недержания мочи</p> <p>4. Необходимость в постоянной катетеризации и постоянных дополнительных мероприятий для эвакуации кишечника</p> <p>5. Полное недержание мочи</p> <p>6. Полное недержание мочи и кала</p>
Поражения зрительного нерва	<p>1. Скотома, острота зрения лучше чем 0,6</p> <p>2. Худший глаз со скотомой с максимальной остротой зрения от 0,6 до 0,4</p> <p>3. Худший глаз с большой скотомой или умеренное сужение полей зрения, но при максимальной остроте зрения от 0,4 до 0,2</p> <p>4. Худший глаз со значительным сужением полей зрения и максимальной остротой зрения от 0,2 до 0,1 или симптомы из раздела 3 плюс максимальная острота зрения лучшего глаза 0,4 или меньше</p>

	<p>5. Худший глаз с максимальной остротой зрения ниже 0,1, или симптомы из раздела 4 плюс острота зрения лучшего глаза 0,4 и меньше</p> <p>6. симптомы из раздела 5 плюс острота зрения лучшего глаза 0,4 и меньше</p> <p>Примечание: учитывается острота зрения с коррекцией, височное побледнение диска отмечается отдельно</p>
Изменения интеллекта	<p>1. снижение памяти (не влияет на работоспособность)</p> <p>2. незначительное снижение интеллекта</p> <p>3. умеренное снижение интеллекта</p> <p>4. заметное снижение интеллекта</p> <p>5. деменция</p>

Приложение 3

Расширенная Шкала Инвалидизации

(Expanded Disability Status Scale (EDSS), J.Kurtzke, 1983)

0.0	По результатам неврологического осмотра: норма (по всем функциональным системам (ФС) – 0), допускается 1 при оценке функций головного мозга
1.0	Признаков инвалидизации нет, минимальные патологические признаки в одной ФС (например, 1, за исключением функций головного мозга)
1.5	Признаков инвалидизации нет. Минимальные патологические признаки в более чем одной ФС (например, 1, за исключением функций головного мозга)
2.0	Минимальные признаки инвалидизации в одной ФС (2 балла в одной ФС, в остальных – 0 или 1)
2.5	Минимальные признаки инвалидизации в двух ФС (2 балла в двух ФС, в остальных – 0 или 1)
3.0	Умеренные признаки инвалидизации в одной ФС (3 балла в одной ФС, в остальных – 0 или 1) или легкие признаки инвалидизации в трех или четырех ФС (2 балла в 3-4 ФС, в остальных – 0 или 1). Ходячий больной.
3.5	Больной ходячий, но с умеренными признаками инвалидизации: 3 балла в одной ФС и 2 в 1-2 ФС, или 3 балла в двух ФС, или 2 в пяти ФС (в остальных – 0 или 1)
4.0	Больной ходячий, посторонней помощи не требуется. Самообслуживание сохранено. Проводит в состоянии бодрствования около 12 часов в день, несмотря на относительно тяжелые признаки инвалидизации: 4 в одной ФС (в остальных – 0 или 1), или менее тяжелые нарушения в нескольких ФС, н в

	совокупности, превышающие предыдущий балл. Может пройти без посторонней помощи или отдыха около 500 м
4.5	Больной ходячий, посторонней помощи не требуется. Проводит в состоянии бодрствования большую часть дня, может работать полный рабочий день, однако в целом уровень активности снижен или может требоваться минимальная помощь. Относительно тяжёлые признаки инвалидизации: 4 в одной ФС (в остальных – 0 или 1), менее тяжёлые нарушения в нескольких ФС, но в совокупности превышающие предыдущий балл. Может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 300 м.
5.0	Больной ходячий, может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 200 м. Нарушения жизнедеятельности выражены настолько, что пациент не может поддерживать полную активность в течение всего дня (например, не может работать полный рабочий день без создания особых условий). Признаки инвалидизации: 5 в одной ФС, 0 или 1 в остальных или сочетание менее тяжёлых нарушений, вместе превышающих балл 4.0
5.5	Больной ходячий, может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 100 м. Повседневная активность ограничена. Признаки инвалидизации: 5 в одной ФС, 0 или 1 в остальных или сочетание менее тяжёлых нарушений, вместе превышающих балл 4.0
6.0	Чтобы пройти 100 м с отдыхом или без, необходима периодическая или постоянная односторонняя поддержка. Признаки инвалидизации: 3+ более чем в 2 ФС
6.5	Чтобы пройти 20м без отдыха, необходима постоянная двусторонняя поддержка. Признаки инвалидизации: 3+ более чем в 2 ФС
7.0	Больной не может пройти 5 м даже с посторонней помощью. Существенно ограничен инвалидным креслом, в котором передвигается самостоятельно. Помощь при пересаживании в кресло и из его не требуется. Проводит в состоянии бодрствования и в инвалидном кресле около 12 ч в день. Признаки инвалидизации: 4+ более чем в 1 ФС, очень редко 5 – только в пирамидной ФС
7.5	Больной может пройти всего несколько шагов. Ограничен инвалидным креслом. Может потребоваться помощь при пересаживании в кресло и из него. Не в состоянии проводить в обычном инвалидном кресле весь день, может потребоваться моторизованное кресло. Признаки инвалидизации: 4+ более чем в 1 ФС
8.0	Больной существенно ограничен постелью или креслом или передвигается в кресле. Может находиться вне постели большую часть дня. Основные функции самообслуживания сохранены.

	Активно пользуется руками. Признаки инвалидизации: 4+ в нескольких ФС
8.5	Больной ограничен постелью большую часть дня. В некоторой степени может пользоваться руками. Самообслуживание частичное. Признаки инвалидизации: 4+ в нескольких ФС
9.0	Больной беспомощен, прикован к постели. Может говорить и есть/глотать. Признаки инвалидизации: 4+ практически во всех ФС
9.5	Полностью беспомощный лежачий больной. Не может говорить или есть/глотать. Признаки инвалидизации: 4+ практически во всех ФС
10	Смерть в результате РС

Приложение 4

МРТ-критерии диссеминации поражения в пространстве (F. Barkhof et al., 1997)

Необходимо наличие как минимум 3 признаков из предложенных:	
1	1 очаг, накапливающий контраст, или 9 очагов гиперинтенсивных на T2-изображениях
2	3 и более перивентрикулярных очага
3	1 и более субкортикальный очаг
4	1 и более инфратенториальный очаг