

А.Б.Пальчик, Е.Ю.Скрипченко,
М.Ю.Фомина

МИЕЛИНОПАТИИ У ДЕТЕЙ



Москва
«МЕДпресс-информ»
2023

УДК 616.8-053.2

ББК 56.12:57.3

П14

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Пальчик, Александр Бейнусович

П14 Миелинопатии у детей / А.Б.Пальчик, Е.Ю.Скрипченко, М.Ю.Фомина. – Москва : МЕДпресс-информ, 2023. – 288 с. : ил.
ISBN 978-5-907632-76-9

Настоящая монография посвящена заболеваниям нервной системы, протекающим с приоритетным поражением миелина, у детей. Исследование отражает многолетний опыт работы авторов в неонатологических, нейроинфекционных и неврологических отделениях, а также представляет достижения различных медицинских школ и центров по данному вопросу.

Рассмотрены вопросы эпидемиологии, механизмов развития неспецифических заболеваний периода новорожденности, а также аутоиммунных и нейрогенетических расстройств, протекающих с преимущественным повреждением миелина. Представлены клиническая картина, классификации, нейровизуализационные и нейрофизиологические паттерны, а также иммунные, нейрохимические и генетические маркеры указанных расстройств. Приведены варианты течения и прогноз развития детей при миелинопатиях. Особое внимание уделено дифференциальному диагнозу ряда схожих по клинической картине миелинопатий. Лечение изложено в соответствии с современными требованиями доказательной медицины.

Книга предназначена для неонатологов, неврологов, инфекционистов, специалистов по лучевой диагностике, нейрофизиологов и студентов медицинских вузов.

УДК 616.8-053.2

ББК 56.12:57.3

ISBN 978-5-907632-76-9

© Пальчик А.Б., Скрипченко Е.Ю., Фомина М.Ю., 2023

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| Сокращения | 5 |
| Введение | 7 |
| Глава 1. Особенности формирования и развития белого вещества | 13 |
| Глава 2. Неспецифические поражения белого мозгового вещества у новорожденных | 23 |
| 2.1. Перивентрикулярная лейкомаляция | 23 |
| 2.2. Энцефалопатия недоношенных детей | 73 |
| Глава 3. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей | 82 |
| 3.1. Общие представления | 82 |
| 3.2. Эпидемиология | 84 |
| 3.3. Патогенез | 86 |
| 3.4. Заболевания спектра оптиконейромиелита | 88 |
| 3.5. Рассеянный склероз | 98 |
| 3.6. Диссеминированный энцефаломиелит | 136 |
| 3.7. Синдром Гийена–Барре | 144 |
| 3.8. Принципы вакцинации детей с демиелинизирующими заболеваниями | 160 |
| Глава 4. Лейкодистрофии | 161 |
| 4.1. Общие представления | 161 |
| 4.2. Эпидемиология | 161 |
| 4.3. Классификация | 161 |
| 4.4. Лизосомные болезни | 163 |
| 4.5. Пероксисомные болезни | 180 |
| 4.6. Суданфильная лейкодистрофия Пелицеуса–Мерцбахера | 196 |
| 4.7. Болезнь Александера | 199 |
| 4.8. Болезнь Канаван | 204 |
| 4.9. Нейродегенерация, связанная с пантотенаткиназой | 208 |
| 4.10. Лейкоэнцефалопатии с гипомиелинизацией | 213 |
| Глава 5. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия | 217 |
| 5.1. Общие представления | 217 |
| 5.2. Патогенез | 220 |
| 5.3. Клиническая картина | 221 |

| | |
|---|-----|
| 5.4. Диагностика | 223 |
| 5.5. Лечение | 228 |
| 5.6. Прогноз | 229 |
| Заключение | 230 |
| Приложения | 232 |
| Приложение 1. Шкала оценки неврологического дефицита при инсультах у детей раннего возраста (ШОНДИ РВ) | 232 |
| Приложение 2. Нормативные возрастные показатели ЭНМГ .. | 241 |
| Приложение 3. Дифференциальная диагностика полиневропатий | 244 |
| Литература | 251 |

ВВЕДЕНИЕ

Изучение нервной системы человека имеет удивительное многообразие методических подходов: от brutальных анатомических исследований до тонкого молекулярно-генетического анализа. Нам не удалось найти источник, в котором нервная ткань впервые была образно, холистически разделена на «белое» и «серое» мозговое вещество. Однако многовековой взгляд на мозг сквозь призму этой дихотомии позволил убедиться, что как в физиологическом состоянии, так и при заболеваниях существует своеобразие манифестации процессов, происходящих в белом и сером мозговом веществе. Акцент на болезнях мозга, обусловленных поражением именно белого мозгового вещества, был предпринят в 1990 г. в монографии отечественных авторов А.П.Хохлова и Ю.Н.Савченко «Миелинопатии и демиелинизирующие заболевания».

Известно, что открытие белого мозгового вещества приписывают А.Vesalius (1543) (рис. В1), однако документировано, что миелиновые волокна обнаружил впервые А. van Leeuwenhoek (1719) (рис. В2). F.Fontana (1783) сформулировал концепцию, в соответствии с которой все элементы нервной системы содержат первичные цилиндры, покрытые некой внешней оболочкой. По мере открытия и описания аксонов интерес к белому мозговому веществу угас (Remak R., 1836; 1837). Тем не менее в 1833 г. С.G.Ehrenberg представляет картину нервных трубок с двойными оболочками, а Т.Schwann (1839; 1847) в рамках развитой им клеточной теории описывает облегающую оболочку, содержащую два элемента: неврилему и ядро, – и называет их белым веществом. Термин «миелин» был введен R.Virchow в 1854 г. (рис. В3). Идентификация миелина как особого вещества стала возможна благодаря окрашиванию осмием (Schultze M., Rudneff M., 1865). Открытие сегментации миелиновой оболочки в виде перехватов позволило L.Ranvier (1871; 1872) предположить, что миелин синтезируется цитоплазмой жировых клеток (рис. В4), которые лишь к 1895 г. стали называть «шванновскими клетками». В 1899 г. были впервые описаны клетки, которые позже получили обозначение «олигодендроциты» (Robertson W.F., 1899; 1900).

Как было показано в исследованиях В.В.Geren (1954), миелиновая единица состоит из двух мембран вместо предполагаемой ранее одной, и эти слои являются не концентрическими, а спиралевидными. Спиральная модель миелина не только в периферической, но и в центральной нервной системе (ЦНС), а также его продукция олигодендроцитами подтверждены серией работ М.В.Bunge и соавт. (1961; 1962; 1968).



Рис. В1. Андрей Везалий.



Рис. В2. Антони ван Левенгук.



Рис. В3. Рудольф Вирхов.

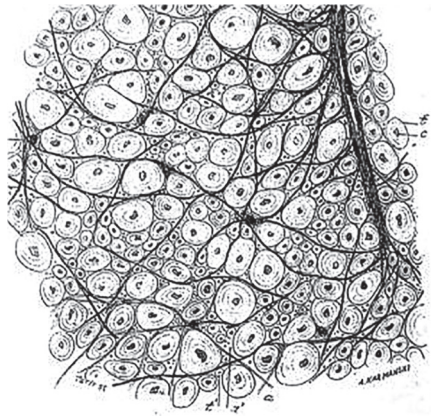


Рис. В4. Срез спинного мозга быка, окрашенный кармином, демонстрирующий концентрическое распределение миелина (Ranvier L., 1875–1885).

Существенный вклад в понимание функциональной значимости белого мозгового вещества внесли исследования А.Л. Hodgkin (1937), А.Ф. Huxley и R. Stämpfli (1949), касающиеся импульсного характера нервной передачи, в которой миелиновым волокнам придавалось свойство «кабеля». По мнению А.И. Boullerne (2016), миелин можно представить как гигантскую трехмерную головоломку во времени и пространстве.

Основные представления о белом мозговом веществе в настоящее время выглядят следующим образом.

Белое вещество (лат. substantia alba) – компонент ЦНС позвоночных животных, состоящий главным образом из пучков аксонов, покрытых миелином. В отличие от указанного, серое вещество (лат. substantia grisea) – главный компонент ЦНС позвоночных животных и человека, включающий клеточные тела нейронов, нейропилы (частично: дендриты, безмиелиновые аксоны, отростки глиальных клеток), глиальные клетки (астроциты и олигодендроциты), а также кровяные капилляры.

Миелин – структура, формирующаяся множеством слоев плазмолеммы шванновской клетки, образующая миелиновую оболочку нервных клеток. Миелиновая оболочка – электроизолирующая оболочка, покрывающая аксоны многих нейронов. Миелиновую оболочку образуют глиальные клетки: в периферической нервной системе – шванновские клетки, в ЦНС – олигодендроциты.

Миелиновая оболочка формируется из плоского выроста тела глиальной клетки, многократно оборачивающего аксон подобно изоляционной ленте. Цитоплазма в выросте практически отсутствует, в результате чего миелиновая оболочка по сути представляет собой множество слоев клеточной мембраны.

Нейроглия, или просто глия (др.-греч. νεῦρον – волокно, нерв + γλῶϊός – клей), – совокупность вспомогательных клеток нервной ткани. Термин ввел Рудольф Вирхов в 1846 г. Глия составляет около 40% объема ЦНС. По последним исследованиям, количество глиальных клеток (глиоцитов) в мозге примерно такое же, как и нейронов (раньше считалось, что глиальных клеток в 8–10 раз больше).

Нейроглию разделяют на макро- и микроглию.

Макроглия – производная глиобластов, выполняет опорную, разграничительную, трофическую и секреторную функции. К ней относят эпендимальные клетки, олигодендроциты и астроциты.

Эпендимальные клетки (эпендимоциты) подобны однослойному эпителию, лежат на базальной мембране и имеют кубическую или призматическую форму (рис. В5; также см. *цв. вкл.*). Эпендимоциты 1-го типа лежат на базальной мембране мягкой мозговой оболочки и участвуют в образовании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Эпендимоциты 2-го типа выстилают желудочки мозга и спинномозговой канал; на апикальной части они имеют реснички по направлению тока ликвора. Танициты

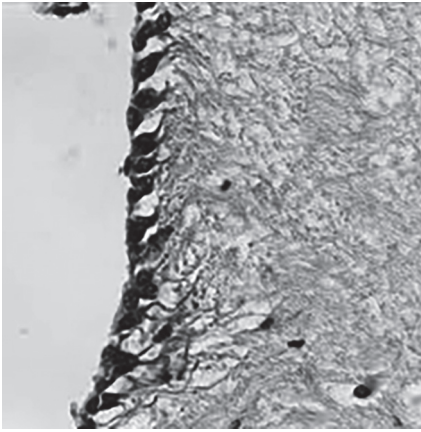


Рис. В5. Эпендимальные клетки.

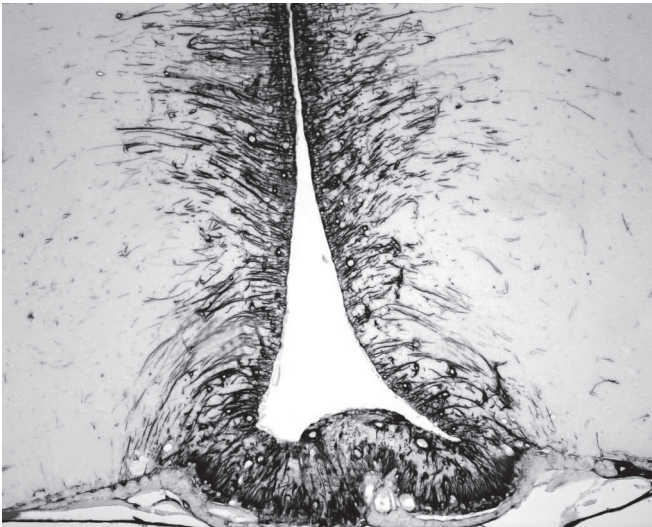


Рис. В6. Танициты.

относят к эпендимальной радиальной глии; они имеют на поверхности ворсинки и обеспечивают миграцию нейробластов (рис. В6).

Олигодендроциты – полигональные крупные клетки, имеющие 1–5 слабо ветвящихся отростков (рис. В7; также см. *цв. вкл.*). Выделяют олигодендроциты, окружающие тела нейронов в периферических ганглиях (сателлиты); олигодендроциты, окружающие тела нейронов в ЦНС (центральные глиоциты); олигодендриты, окружающие нервные волокна (шванновские клетки).

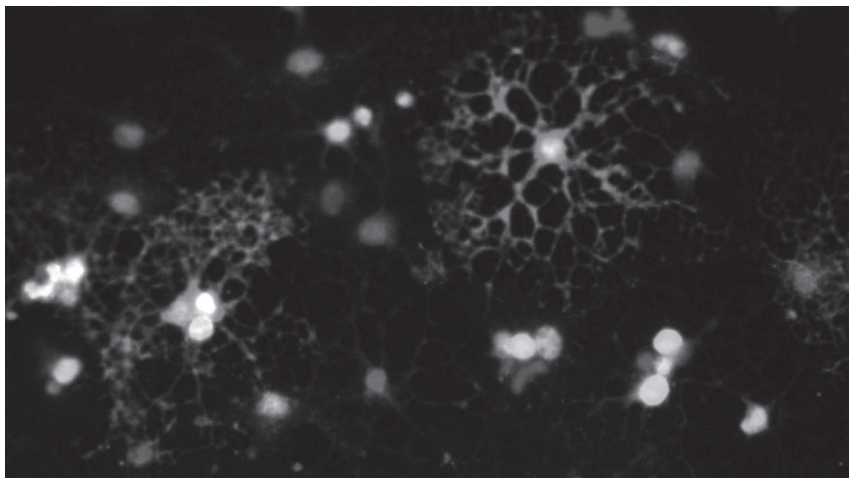


Рис. В7. Олигодендроциты.

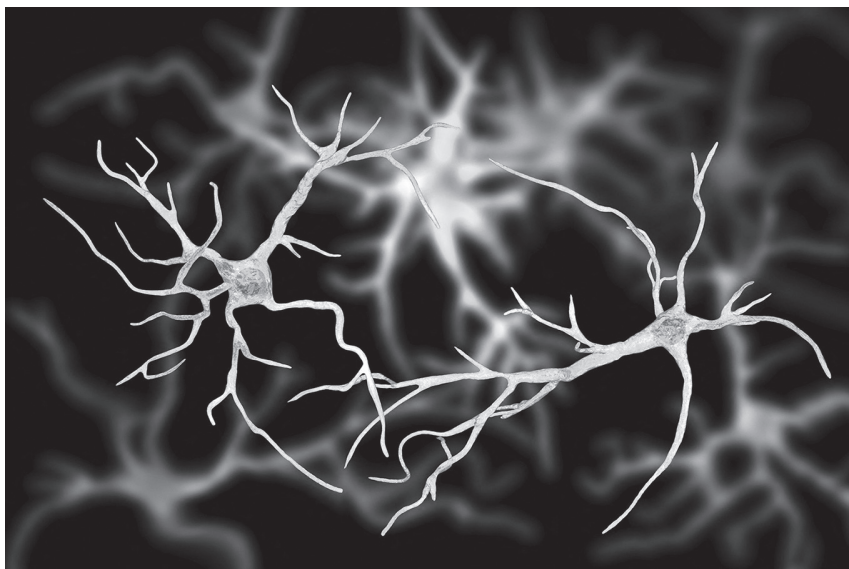


Рис. В8. Астроциты.

Астроциты – небольшие клетки, имеющие многочисленные ветвящиеся отростки (рис. В8; также см. *цв. вкл.*). Протоплазматические астроциты содержатся в сером веществе, отростки их усиленно ветвятся и образуют множество глиальных мембран. Волокнистых астроцитов больше в белом веществе; морфологически они отличаются наличием слабо ветвящихся отростков.

Микроглия входит в понятие «глия», не являясь собственно нервной тканью, так как имеет мезодермальное происхождение. Микроглия происходит главным образом из моноцитов костного мозга и проникает в головной мозг в I триместре беременности; следовательно, белое вещество головного мозга оказывается насыщенным микроглией в период активного формирования нервной системы, развития провоспалительных процессов (например, гипоксии, ишемии, системного воспаления); последние могут привести к активации и формированию деструктивных фенотипов микроглии в белом мозговом веществе. Такая активированная микроглия названа М1. Микроглия, не находящаяся в активном провоспалительном состоянии (М2), играет важную роль в процессах формирования мозга: развитии аксонов и олигодендроглии, миелинизации, васкуляризации, синаптогенеза, pruning, цепочки формирования нейронов, коннективности (Hammond T.R. et al., 2018; 2019; van Steenwinckel J. et al., 2019; Volpe J.J., 2019).

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА

Последовательность структурного развития головного мозга человека согласно результатам мультицентровых исследований схематично представлена на рисунке 1.1.

Применительно к рассматриваемой теме необходимо акцентировать внимание на процессах глиальной дифференциации и пролиферации, а также миелинизации.

Процесс *глиальной дифференциации и пролиферации* происходит по следующим закономерностям.

1. Соотношение глиальных клеток и нейронов составляет 1,25:1.
2. Астроциты формируются раньше олигодендроглии.
3. Источником глиальных клеток являются зародышевые клетки вентрикулярной и субвентрикулярной зон и радиальная глия.
4. Радиальная глия является источником в большей степени астроцитов и лишь небольшой части олигодендроглии.
5. Субвентрикулярные клетки служат источником как олигодендроглии, так и астроцитов.
6. Пролиферация глии (в отличие от нейронов) может происходить локально как одновременно с миграцией, так и после ее завершения.

Астроциты активно участвуют в поддержании нейронного гомеостаза; в частности благодаря содержанию астроцитспецифической глутаминсинтетазы они конвертируют избыточный глутамат в глутамин. Олигодендролия формируется и продуцирует миелин волнообразно. Маркерами развития олигодендроглии служат:

- 1) галактоцереброзид-2',3'-циклическая нуклеотид-5'-фосфогидролаза;
- 2) протеолипидный протеин;
- 3) основной белок миелина (ОБМ).

Около 50% олигодендроглии (как и нейронов) подвергается программированной гибели клетки до момента созревания.

Миелинизация характеризуется формированием миелиновой оболочки вокруг аксона. Течение процесса миелинизации длительное, она начинается во II триместре гестации и длится вплоть до взрослого возраста. Особенно интенсивна миелинизация в первые месяцы после рождения. Миелинизация начинается с бурной пролиферации глии, частично формирующей олигодендроглию, которая выстраивается вдоль аксонов. Плазматическая мембрана олигодендроглии трансформируется в миелиновую

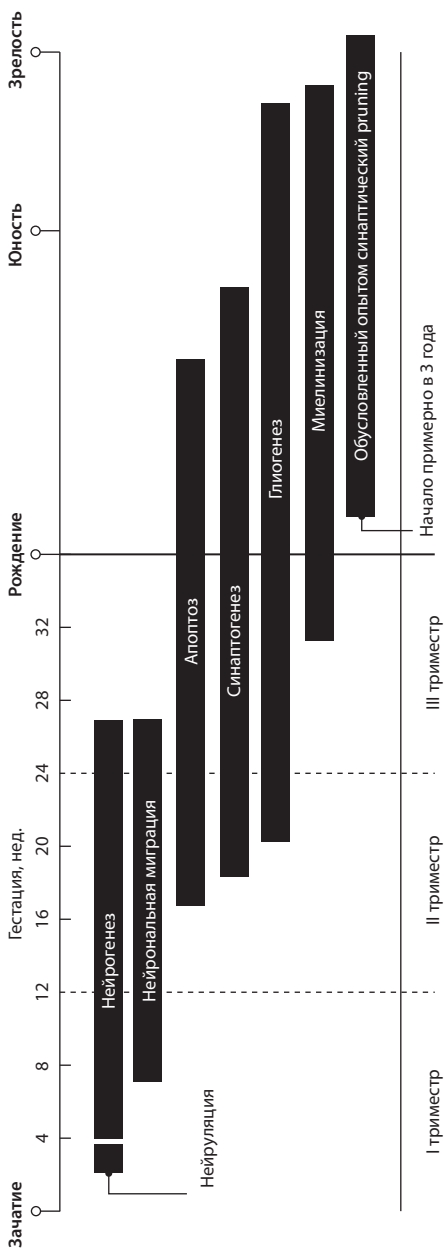


Рис. 1.1. Развитие головного мозга от зачатия до взрослого возраста (Simon A.K. et al., 2015).

оболочку нервных клеток. ДНК олигодендроглии имеет пик накопления на 20–30-й неделе гестации, удваивается в период от 40 нед. гестации до полугода постнатальной жизни, а в период с 6 мес. до 2 лет жизни увеличивается на 50%.

Типичная хронология миелинизации включает 4 этапа.

1. В первую очередь происходит миелинизация спинальных корешков (сначала двигательных, затем чувствительных).

2. Затем миелин появляется в сенсорных системах ЦНС (медиальная и латеральная петли, трапециевидное тело, хиазма и зрительный тракт и т.д.).

3. Чуть позже или одновременно – в моторных структурах (кортико-спинальный тракт в среднем мозге и варолиевом мосту, верхняя ножка мозжечка).

4. Наконец, в последнюю очередь происходит миелинизация полушарий головного мозга (ассоциативных зон, комиссур и т.д.).

Миелинизация имеет 5 основных закономерностей:

- 1) проксимальные проводники миелинизируются раньше дистальных;
- 2) сенсорные пути миелинизируются раньше моторных;
- 3) проекционные пути миелинизируются раньше ассоциативных;
- 4) центральные церебральные структуры миелинизируются раньше периферических (полярных);
- 5) затылочные доли миелинизируются раньше лобных и височных.

Особое значение в морфологическом и функциональном развитии нервной системы приобретают образование и миелинизация кортико-спинальных путей. Их миелинизация начинается приблизительно на 36-й неделе гестации и продолжается в течение 1-го года постнатальной жизни. Критический период формирования кортико-спинальных проводников приходится на 56–64-ю неделю постменструального возраста жизни (ПМВ), что способствует появлению произвольных, манипулятивных движений. Известно, что контра- и ипсилатеральные кортико-спинальные пути формируются по-разному, и, по данным J.H.Martin и соавт. (1999), в раннем постнатальном периоде контралатеральные проводники имеют более плотное представительство в сенсомоторной коре, чем ипсилатеральные.

Средние сроки миелинизации в различных отделах мозга (в неделях концептуального возраста) представлены в таблице 1.1.

Образно временную динамику формирования белого мозгового вещества можно представить так, как показано на рисунке 1.2.

Оценка биохимических аспектов развития мозга человека крайне затруднена, и основные представления о нейрохимических эволюционных процессах сформированы на экспериментальных данных, полученных на животных. Однако имеются отдельные свидетельства о ряде важных моментов в биохимической эволюции нервной системы человека:

Таблица 1.1. Средние сроки созревания миелина в различных отделах мозга (в неделях концептуального возраста) (Brody V.A. et al., 1987)

| Область мозга | Задние лобно-теменно-затылочные области | | Передние лобно-височные области | |
|----------------------------|---|----|---------------------------------|----|
| | | | | |
| Внутренняя капсула | Задний лимб | 4 | Передний лимб | 47 |
| Corona radiata | Оптическая зона | 12 | Борозда Гешля | 48 |
| Мозолистое тело | Тело | 20 | Rostrum | 47 |
| | Splenium | 25 | | |
| Центральное белое вещество | Извилины: | | | |
| | • прецентральная | 30 | Височная доля | 79 |
| | • задняя лобная | 40 | Височный полюс | 82 |
| | • задняя теменная | 59 | Лобный полюс | 79 |
| | Затылочный полюс | 47 | | |

гистологические признаки формирования миелина в период от 7 мес. гестации до 4 лет (Yakovlev P.I., Lecours A.R., 1967), максимальное содержание ДНК от 6 до 8 мес. постнатальной жизни, максимальное содержание белка около 2 лет (Winick M. et al., 1970).

Наиболее показательными биохимическими параметрами развития мозга служат содержание ДНК, РНК, белка и липидов в веществе мозга.

После периода активного накопления ДНК и белка возникает период быстрого накопления липидов. Стремительное повышение содержания липидов ассоциировано с началом миелинизации. Если во всей массе развивающегося мозга липиды составляют 30%, то в белом мозговом веществе – 50% (Rouser G., Yamamoto A., 1969). Сопоставление периодов накопления различных видов липидов свидетельствует, что содержание стеридов (сложных эфиров стеролов) и ганглиозидов нарастает до периода миелинизации, других липидов – в процессе миелинизации (Eto Y., Suzuki K., 1972). Если к 3-м суткам жизни ганглиозиды составляют 27% от их концентрации в мозге взрослого животного, то к 24 дням это значение достигает 90%. При этом различные типы ганглиозидов имеют разные кривые накопления: G_{M1} и G_{T1} имеют пик накопления в период родов; G_{D1a} становится преобладающим ганглиозидом в зрелом мозге (Vanier M.T. et al., 1971).

Концентрации галактоцереброзида, цереброзида сульфата, сфингомиелина и трифосфоинозита, которые преимущественно составляют мембрану миелиновой клетки, резко нарастают между 12-м и 18-м днями постнатальной жизни и совпадают с началом миелинизации. Третья группа липидов – этаноламин, плазмогены, холестерол и фосфатидилсерин – ассоциирована с немиелиновыми мембранами; рост концентрации этой группы липидов происходит постепенно и не так плотно связан с процессом миелинизации. Содержание фосфолипидов (фосфатидилэтанолламин,

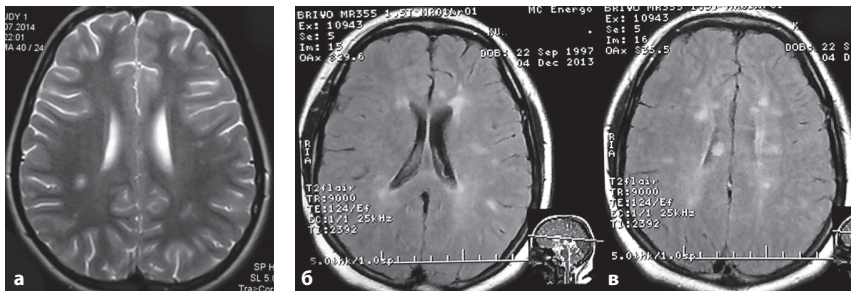


Рис. 3.15. МРТ головного мозга пациентки Б. – девочки 12 лет. PPPC. T2-ВИ, импульсная последовательность FLAIR. *a* – визуализируются участки измененного сигнала паравентрикулярно в белом веществе правого и левого полушарий головного мозга; *б* – перивентрикулярные очаги у передних рогов обоих боковых желудочков, юкстакортикальные в левом полушарии; *в* – множественные очаги демиелинизации, расположенные преимущественно перивентрикулярно (наблюдение Е.Ю.Скрипченко).

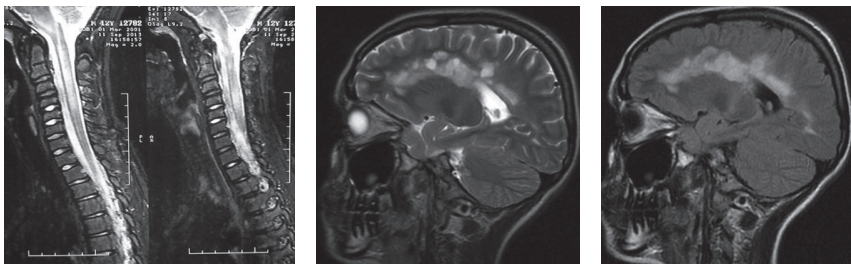


Рис. 3.16. МРТ головного и спинного мозга пациента К. 14 лет. T2-ВИ, импульсная последовательность FLAIR. ВПРС, множественные очаги демиелинизации «сливного» характера (наблюдение Е.Ю.Скрипченко).

МР-признаки атрофии с расширением желудочковой системы выявляют как у больных с PPPC, так и у всех больных с прогрессирующими типами течения заболевания. Очаги демиелинизации наиболее часто визуализируются в перивентрикулярной зоне, в долях мозга, в том числе субкортикально. Очаги в таламусе и подкорковых ганглиях в редких случаях выявляют при РС, однако данную локализацию можно считать нетипичной. Известно, что у взрослых, по сравнению с детьми чаще встречаются поражение спинного мозга с локализацией очагов в грудном отделе. Наличие очагов в спинном мозге отмечали у 77,5% детей с РС, при этом, в отличие от взрослых, чаще в патологический процесс вовлекались шейные сегменты (77% наблюдений) (рис. 3.18). Типичным для детского РС является большое количество очагов демиелинизации у детей как в головном, так и в спинном мозге (Скрипченко Н.В. и др.,

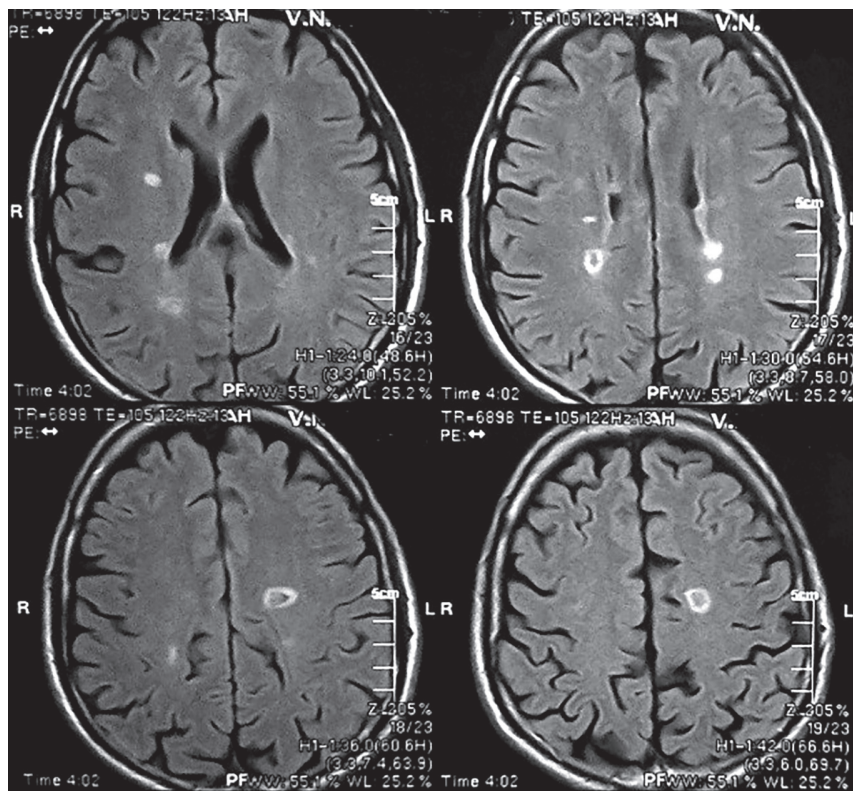


Рис. 3.17. МРТ головного мозга пациентки Ю. 17 лет. T1-ВИ. ВПРС. Различные варианты накопления КС в очагах демиелинизации (диффузное, в виде кольца, полукольца) (наблюдение Е.Ю.Скрипченко).

2016а; «Рассеянный склероз у детей...», 2021; Бойко А.Н. и др., 2016; Брюхов В.В. и др., 2014).

Диагностические критерии

Диагностические критерии РС регулярно пересматривают с целью наиболее ранней диагностики заболевания. Их основу составляют клиничко-радиологические, лабораторные и инструментальные параметры. Основным диагностическим критерием заболевания является диссеминация клинических симптомов и очаговых изменений на МРТ в пространстве и времени.

Диссеминация в пространстве характеризуется наличием 1 очага или более, расположенных в типичных для РС зонах: перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге.

Рис. 3.18. МРТ шейного отдела спинного мозга пациента С. – мальчика 9 лет. Т2-ВИ. РРС. Очаг демиелинизации на уровне 2–3-го шейных сегментов (наблюдение Е.Ю.Скрипченко).



Диссеминация во времени подразумевает одновременное наличие накапливающих и не накапливающих КС очагов на МРТ. При МРТ часто выявляют клинически асимптомные очаги, которые могут накапливать или не накапливать КС, в зависимости от активности процесса (более «свежие» очаги накапливают, «старые» в стадии «черных дыр» – нет). Число и локализацию очагов, согласно международным протоколам ведения пациентов с РС, рекомендуют оценивать на Т2-ВИ, о давности очагов свидетельствует наличие «черных дыр», которые визуализируются только в режиме Т1-ВИ, на месте очагов, совпадающих по локализации с изображением на Т2-ВИ (рис. 3.19).

У детей любого возраста рекомендуют использовать международные критерии McDonald, описанные С.Н. Polman и соавт. (2005), основной акцент в которых сделан на наличии и числе клинических обострений и количестве топических очагов повреждения (табл. 3.4).

В качестве дополнительных методов подтверждения диагноза рекомендуют использовать МРТ, ЗВП, результат исследования типа синтеза олигоклональных полос IgG в ЦСЖ.

У детей старше 12 лет рекомендуют использовать критерии McDonald, пересмотренные в 2010 и 2011 гг. В соответствии с ними установить диагноз РС возможно уже при наличии одного клинического обострения и диссеминации в пространстве и времени по данным МРТ (табл. 3.5).

Критерии, представленные в таблице 3.5, были дополнительно пересмотрены в 2017 г. с учетом выявления олигоклональных IgG в ЦСЖ (Thompson A.J. et al., 2018) (табл. 3.6).

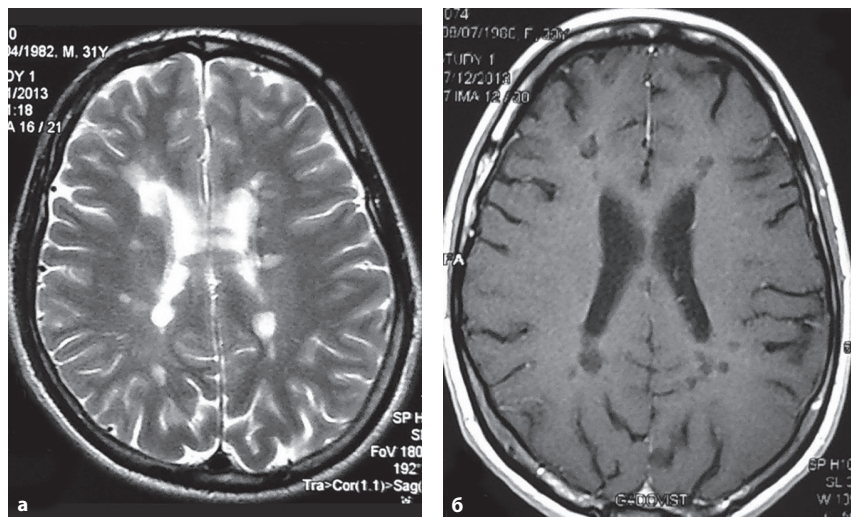


Рис. 3.19. МРТ головного мозга пациента П. – мальчика 13 лет. PPPC. а – T2-ВИ, очаги демиелинизации, расположенные перивентрикулярно (стрелки); б – T1-ВИ, «черные дыры» на месте очагов, расположенных перивентрикулярно (стрелки) (наблюдение Е.Ю.Скрипченко).

Группа исследователей PC MAGNIMS сделала следующие выводы по коррекции МРТ-критериев PC McDonald 2010 г. (Filippi M. et al., 2018).

1. Основные изменения

- 3 очага и более в перивентрикулярной зоне ввели для того, чтобы ограничить участие этого региона в определении диссеминации в пространстве;
- к критериям диссеминации в пространстве добавлено поражение зрительного нерва;
- введен комбинированный термин «кортикальный/юкстакортикальный», что позволяет расширить концепцию поражения данной области;
- при оценке диссеминации во времени или пространстве не следует различать клинически манифестные и бессимптомные очаги МРТ;
- для определения диссеминации в пространстве рекомендуется визуализировать весь спинной мозг (особенно у пациентов, не отвечающих МРТ-критериям диссеминации в пространстве); визуализация спинного мозга имеет ограниченную роль для идентификации диссеминации во времени;
- для диагностики PPPC рекомендуется использовать результаты анализа ЦСЖ;

Таблица 3.4. Критерии диагностики РС (Polman C.H. et al., 2005)

| Клинические ухудшения (обострения) | Объективные очаги поражения ЦНС | Дополнительные методы подтверждения диагноза |
|---|--|--|
| 2 или более | 2 или более | Не требуются, достаточно клинических признаков Дополнительные доказательства желательны, должны быть совместимы с РС |
| 2 или более | 1 | Диссеминация в пространстве по данным МРТ <i>или</i> 2 очага <i>или</i> более на МРТ (характерные для РС) + изменения в ЦСЖ <i>или</i> последующая клиническая атака, обусловленная образованием очага демиелинизации другой локализации |
| 1 | 2 или более | Диссеминация во времени по данным МРТ <i>или</i> вторая клиническая атака |
| 1 | 1 | Диссеминация в пространстве по данным МРТ <i>или</i> 2 очага <i>или</i> более на МРТ (характерные для РС) + изменения в ЦСЖ <i>и</i> диссеминация во времени по данным МРТ <i>или</i> вторая клиническая атака |
| 0 (прогрессирование с начала заболевания) | 1 или более | Прогрессирование заболевания в течение 1 года <i>и</i> 2 из 3 нижеследующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • положительные результаты при МРТ головного мозга: 9 очагов на T2-ВИ <i>или</i> 4 очага <i>и</i> более на T2-ВИ <i>и</i> положительные результаты ЗВП • положительные результаты при МРТ спинного мозга (2 фокальных очага <i>или</i> более на T2-ВИ) • положительные результаты анализа ЦСЖ |

- для диагностики ППРС должны использоваться те же критерии диссеминации в пространстве;
- у детей в возрасте старше 11 лет с клинической картиной, не характерной для ДЭМ, могут применяться такие же критерии, как и у взрослых;
- МРТ-критерии могут быть применены как для пациентов из Европы и Северной Америки, так и для пациентов из Азии и Латинской Америки, при этом должны быть исключены критерии для ОНМ;
- МРТ-критерии, которые применяются для определения диссеминации в пространстве и времени, могут использоваться для диагностики радиологически-изолированного синдрома.

2. Дополнительные решения

- МРТ-критерии диссеминации во времени неизменны;
- наличие новых «черных дыр» не является полезным критерием диссеминации у взрослых; обнаружение «черных дыр» кажется более надежным для отличия у детей РС от монофазного острого ДЭМ;

Таблица 3.5. Критерии диагностики РС (Polman C.H. et al., 2011)

| Клинические проявления | Необходимые дополнительные данные |
|---|---|
| 2 атаки и более, объективные клинические данные о наличии 2 очагов и более или анамнестические сведения о предшествующей атаке и 1 очаг | Не требуются |
| Более 2 атак и 1 очаг | <p>Диссеминация в пространстве на МРТ (должно выполняться одно из положений):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 очаг или более должны накапливать КС и располагаться не менее чем в 2 из 4 областей (перивентрикулярной, юкстакортикальной, инфратенториальной, в спинном мозге); • 2 очага или более на МРТ + олигоклональные IgG (методом изоэлектрофокусирования), или повышение индекса IgG, или оба лабораторных показателя; • следующая клиническая атака и очаг в другой области |
| 1 атака и наличие более 2 очагов | <p>Диссеминация во времени: появление нового очага на Т2-ВИ или очага, накапливающего КС</p> <p>Одновременное присутствие клинически бессимптомного, накапливающего КС очага или развитие следующей клинической атаки</p> |
| 1 атака и наличие 1 очага (клинически изолированный синдром, моносимптомная манифестация) | <p>Диссеминация в пространстве на МРТ (должно выполняться одно из положений):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 очаг или более должны накапливать КС и располагаться не менее чем в 2 из 4 областей (перивентрикулярной, юкстакортикальной, инфратенториальной, в спинном мозге); • 2 очага или более на МРТ + олигоклональные IgG (методом изоэлектрофокусирования), или повышение индекса IgG, или оба лабораторных показателя <p>Диссеминация во времени (должно выполняться одно из положений):</p> <ul style="list-style-type: none"> • появление нового очага на Т2-ВИ или очага, накапливающего КС; • одновременное присутствие клинически бессимптомного, накапливающего КС очага или развитие следующей клинической атаки |

Таблица 3.6. Сравнительная характеристика МРТ-критериев диагностики РС McDonald 2010 и 2017 гг. (Polman C.H. et al., 2011; Thompson A.J. et al., 2018)

| МРТ-критерии РС, 2010 | МРТ-критерии РС, 2017 |
|---|---|
| <p>Распространение во времени:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обнаружение нового очага на T2-ВИ или очага, накапливающего КС; • одновременное присутствие бессимптомного, накапливающего КС очага | <p>Без изменений</p> |
| <p>Диссеминация в пространстве</p> <p>По меньшей мере 1 очаг должен накапливать КС и располагаться не менее чем в 2 из 4 областей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перивентрикулярной; • юкстакортикальной; • инфратенториальной; • в спинном мозге | <p>Диссеминация в пространстве</p> <p>При локализации очагов как минимум в 2 из 5 областей ЦНС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 перивентрикулярных поражения или более; • 1 или несколько инфратенториальных поражений; • 1 или несколько поражений спинного мозга; • 1 или несколько поражений зрительного нерва; • 1 или несколько кортикальных или юкстакортикальных поражений |
| <p>Критерии диагностики ППРС: 1 год прогрессирования (ретроспективно или проспективно) + наличие 2 из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доказательство диссеминации в пространстве (наличие 1 очага и более на T2-ВИ, имеющих перивентрикулярную, юкстакортикальную, инфратенториальную локализацию); • доказательство диссеминации в пространстве в спинном мозге (наличие 2 очагов и более на T2-ВИ); • доказательство наличия олигоклональных полос или повышения индекса IgG | <p>Без изменений</p> |

- в случае обнаружения нехарактерных для РС очагов на МРТ необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями белого вещества;
- в настоящее время не имеется достаточных доказательств для поддержки использования высокопольных или сверхвысокопольных аппаратов МРТ при ранней диагностике РС.

N.Mistry и соавт. (2014) настаивают, что применение высокопольных МР-томографов позволяет проводить дифференциальную диагностику между РС и сосудистыми поражениями. Так, при гистологическом

Диагностика

Нейровизуализация

На рентгенограмме поясничного отдела позвоночника в боковой проекции видна овоидная форма позвонков, дизостоз, неравномерно увеличенные метафизы, гипоминерализация, укороченные бедренные кости, дисплазия тазобедренных суставов.

МРТ головного мозга показывает диффузный дефицит белого вещества с истончением мозолистого тела. Гипоплазия мозолистого тела является облигатным признаком заболевания. Позднее развивается кортикальная атрофия с поражением мозжечка.

Нейрофизиология

На ЭЭГ у больных с болезнью Салла, как и при других муколипидозах, определяют низкоамплитудную активность. При проведении ЭНМГ отмечено снижение скорости проведения импульсов по двигательным и чувствительным нервам.

Биохимические тесты

В анализе мочи у больных выявляют повышенное содержание свободной сиаловой кислоты; повышенную концентрацию сиаловой кислоты обнаруживают и в культуре фибробластов.

Генетический анализ

Определение мутаций в гене SLC17A5 позволяет подтвердить диагноз.

Дифференциальная диагностика

Болезнь Салла необходимо дифференцировать с сиалидозом, галактосиалидозом, фукозидозом, α -маннозидозом, муколипидозом II типа.

Лечение

В настоящее время лечение носит только симптоматический характер.

ГЛАВА 5. ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

5.1. Общие представления

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – это прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание ЦНС с асимметричным поражением головного мозга. Вызывается активацией JCV – полиомавируса человека 2-го типа, одного из 6 видов человеческих полиомавирусов. JC – это инициалы John Cunningham – пациента, умершего от ходжкинской лимфомы, у которого этот вирус был впервые выделен в 1971 г. из ткани головного мозга (Padgett B. et al., 1971).

Заболевание относится к группе оппортунистических инфекций и наблюдается исключительно у лиц с иммуносупрессией (Tan C.S., Korallnik I.J., 2010). Клиническая картина ПМЛ впервые была описана как осложнение хронического лимфолейкоза и ходжкинской лимфомы. JCV поражает только людей, экспериментальной модели ПМЛ не существует (Astrom K. et al., 1958).

До 80-х годов прошлого столетия ПМЛ рассматривалась как чрезвычайно редкая оппортунистическая инфекция, развивающаяся при злокачественных гематологических заболеваниях и болезнях соединительной ткани, однако ее частота значительно возросла в последние годы, что связывают с распространением ВИЧ-инфекции и применением иммуносупрессивной терапии. Так, в период с 1954-го по 1984 г. заболевание встречалось с частотой 1:1 млн, а в 1990 г. – 1:200 000, причем среди лиц, инфицированных ВИЧ, – 3,3:1000. Применение антиретровирусной терапии (АРВТ) привело к снижению частоты развития ПМЛ с 0,7 на 100 больных в год в 1994 г. до 0,07 в 2001–2002 гг. Выживаемость в течение года пациентов с ПМЛ на фоне СПИДа также возросла с 30 до 38–62%, однако ПМЛ по-прежнему остается второй по частоте причиной смерти при этом заболевании после неходжкинской лимфомы (Cinque P. et al., 1996).

Иммуносупрессивные состояния, на фоне которых развивается ПМЛ, прежде всего обусловлены синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также возникают на фоне иммуносупрессивной и иммуномодуляторной терапии, лечения моноклональными антителами, после трансплантации органов, в том числе костного мозга при гематологических новообразованиях (Lewden C. et al., 2008).

Внедрение в клиническую практику препаратов моноклональных антител привело к появлению случаев ПМЛ в отсутствие ВИЧ-инфекции. Такими препаратами являются натализумаб, применяемый для лечения РС и болезни Крона; ритуксимаб, рекомендуемый для лечения оптикомиелита, неходжкинской лимфомы, ревматоидного артрита, СКВ и аутоиммунных гематологических заболеваний; эфализумаб, используемый для лечения псориаза. Натализумаб предотвращает связывание аутоагрессивных Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками сосудов ГЭБ, что препятствует их проникновению в ЦНС, влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. Препарат эффективен при лечении ремиттирующего РС, нивелирует как клиническую, так и нейровизуализационную активность заболевания и хорошо переносится пациентами. В 2012 г. этот препарат получали свыше 100 тыс. пациентов, среди них 20 тыс. более 4 лет (Bloomgren G. et al., 2012). Применение натализумаба приводит к иммуносупрессии, что и является причиной возможного развития ПМЛ. Известно о 312 случаях ПМЛ, возникшей на фоне применения этого препарата. Следует отметить, что летальность при натализумаб-ассоциированной ПМЛ ниже, чем при ПМЛ другой этиологии, и составляет примерно 20%, хотя у большинства выживших пациентов остается грубый неврологический дефицит.

Выделяют 3 основных фактора риска развития ПМЛ при лечении натализумабом:

- 1) наличие антител к JCV;
- 2) предыдущее применение иммуносупрессоров;
- 3) длительность применения препарата свыше 24 мес.

При наличии антител к JCV без предыдущего применения иммуносупрессоров и при длительности лечения менее 24 мес. вероятность развития ПМЛ составляет 0,56:1000. В случае предшествующего использования иммуносупрессоров и при длительности применения натализумаба более 24 мес. эта вероятность возрастает до 11,1:1000 (Van Assche G. et al., 2005). Не зарегистрировано ни одного случая ПМЛ в отсутствие антител к JCV.

Клиническая картина ПМЛ, вызванной применением натализумаба, как правило, выражена следующей триадой: когнитивные расстройства, нарушение зрения и двигательные нарушения. Начальным проявлением ПМЛ могут быть только изолированные легкие когнитивные нарушения. Но в любом случае возникновение новой симптоматики у больного, получающего натализумаб, делает обязательным исключение ПМЛ. Зачастую при ПМЛ изменения в белом веществе головного мозга обнаруживаются на МРТ до появления ее клинических симптомов, поэтому при лечении натализумабом необходимо регулярное проведение нейровизуализации – каждые 3 месяца, если длительность терапии превышает 24 мес. Особенно это важно для пациентов с выраженной инвалидизацией, так как на этом фоне незначительное нарастание симптоматики может быть незаметным.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Шкала оценки неврологического дефицита при инсультах у детей раннего возраста (ШОНДИ РВ) (Минин А.В. и др., 2022)

Для каждой из групп симптомов была предусмотрена оценка выраженности неврологических нарушений от 0 баллов при их отсутствии до 4 баллов при наиболее тяжелых неврологических проявлениях. При выборе параметров учитывалась техническая возможность определения данного клинического признака в течение острейшего и острого периодов нарушения мозгового кровообращения у детей младшей возрастной группы. Характер регресса ранее приобретенных навыков разделен на подгруппы: речевые навыки, тонкую моторику и навыки самообслуживания. Эпилептические нарушения включали клинические и электрофизиологические характеристики. Подробное описание параметров оценки представлено в таблице П1.1.

Таблица П1.1. Шкала оценки неврологического дефицита при инсультах у детей раннего возраста (ШОНДИ РВ) (Минин А.В. и др., 2022)

| Показатель | Оценка | Балл | Описание | Первичный источник модификации |
|------------|---------------|------|--|--------------------------------|
| 1. УС | Нормальный | 0 | Бодрствование, нормальная реакция пробуждения, движения нормальные количественно и качественно | Volpe J.J., 2008 |
| | Ступор легкий | 1 | Вид сонный, легкое снижение реакции пробуждения, слегка снижено количество движений при сохранении их качества | |

| Показатель | Оценка | Балл | Описание | Первичный источник модификации |
|----------------|--|------|---|--------------------------------|
| | Ступор умеренный | 2 | Вид спящий, умеренное снижение реакции пробуждения, умеренно снижено количество движений при сохранении их качества | |
| | Ступор глубокий | 3 | Вид спящий, отсутствие реакции пробуждения, резко снижено количество движений при сохранении их качества | |
| | Кома | 4 | Вид спящий, отсутствие реакции пробуждения, резко снижено количество движений или они отсутствуют, низкое их качество | |
| 2. ОС | Нет | 0 | | |
| | Присутствие 1 из симптомов: непродолжительная головная боль менее 30 мин (или ее признаки), тошнота, отсутствие аппетита, общая слабость (вялость), сонливость, беспокойство | 1 | | |
| | Однократная рвота или присутствие 2 симптомов из п. 1; головная боль, длящаяся более 30 мин | 2 | | |
| | Двукратная рвота, присутствие 3 и более симптомов из п. 1, сочетание симптома с головной болью длительностью более 30 мин | 3 | | |
| | Множественная рвота, присутствие других симптомов | 4 | | |
| 3. ВОАД | Не ограничены | 0 | Оценка проводится по конечности с наиболее выраженным моторным дефицитом | |

| Показатель | Оценка | Балл | Описание | Первичный источник модификации |
|------------|------------------|------|--|--|
| | Легкий парез | 1 | Неярко выраженное ограничение активных движений, выявляется в большей степени за счет отставания в объеме активных движений по сравнению с противоположной стороной или мышечной силой в предшествующем инсульту периоде. Возможность более 5 с удерживать конечность на весу, встать на ноги, удерживать вес тела | Medical Research Council (Great Britain), 1976 |
| | Умеренный парез | 2 | Существенное ограничение активных движений с возможностью непродолжительного, до 5 с, удерживания конечности на весу (сопротивления гравитационным силам), слабого захвата игрушки, непродолжительной опоры на ногу (менее 5 с) | |
| | Выраженный парез | 3 | Доступны низкоамплитудные движения в конечности, отсутствует возможность захватывать и удерживать игрушку, отсутствует опора на ногу. Незначительные движения без возможности сопротивления гравитационным силам | |
| | Плегия | 4 | Полное отсутствие двигательной активности в конечности | |

| Показатель | Оценка | Балл | Описание | Первичный источник модификации | |
|---------------|--|----------------------------|----------|-----------------------------------|--|
| 4. РДН | Нет | 0 | | | |
| | Монопарез | 1 | | | |
| | Пара-/гемипарез | 2 | | | |
| | Трипарез | 3 | | | |
| | Тетрапарез | 4 | | | |
| 5. Г | Нет | 0 | | Скоро- мец А.А. и др., 2012 | |
| | Дистония/гиперкинезы в одной конечности или одной группе мышц (дискретные, кратковременные) | 1 | | | |
| | Дистония/гиперкинезы в нескольких конечностях или группах мышц (прерывистый характер) | 2 | | | |
| | Дистония/гиперкинезы в нескольких группах мышц или конечностях, регулярные | 3 | | | |
| | Длительные генерализованные гиперкинезы (в том числе переход из фокальных форм), хореоатетоз | 4 | | | |
| 6. ЧН | Нормальные | 0 | | Скоро- мец А.А. и др., 2012 | |
| | Поражение 1 нерва | 1 | | | |
| | Поражение 2 нервов | 2 | | | |
| | Парез нескольких нервов (в том числе бульбарный синдром) | 3 | | | |
| 7. РН | Речевые | Норма | 0 | | |
| | | Легкая степень | 1 | | |
| | | Умеренная | 2 | | |
| | | Выраженная | 3 | | |
| | | Мутизм | 4 | | |
| | Тонкая моторика | Норма | 0 | | |
| | | Легкая степень | 1 | | |
| | | Умеренная | 2 | | |
| | | Выраженная | 3 | | |
| | | Полная утрата всех навыков | 4 | | |

| Показатель | Оценка | Балл | Описание | Первичный источник модификации | |
|-------------|---|----------------------------|--|--------------------------------|--|
| | Самообслуживание (при наличии до этого), социальное взаимодействие | Норма | 0 | | |
| | | Легкая степень | 1 | | |
| | | Умеренная | 2 | | |
| | | Выраженная | 3 | | |
| | | Полная утрата всех навыков | 4 | | |
| 8. Э | Нет | 0 | | | |
| | Однократный судорожный приступ | 1 | | | |
| | Повторные судорожные приступы без эпилептиформных изменений на ЭЭГ или однократный судорожный приступ со стойкими эпилептиформными изменениями на ЭЭГ | 2 | | | |
| | Повторные судорожные приступы с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ, необходимость базовой противосудорожной терапии | 3 | | | |
| | Статусное течение | 4 | | | |
| 9. А | Минимально выраженная | 1 | Баллы начисляются при наличии одного из признаков: минимально выражен тремор при попытке достать объект (игрушку), незначительная шаткость (продолжительностью до 5 с) в положении стоя и/или сидя | | |

ЛИТЕРАТУРА

- Айкарди Ж., Ханефельд Ф.* Наследственные дегенеративные заболевания / В кн.: «Заболевания нервной системы у детей»: в 2 т. Пер. с англ. под ред. А.А.Скоромца. – М.: Бином, 2013. – Т. 1. – С. 360–420.
- Аль-Жайфий Н.Х.* Клинико-морфологическая характеристика перивентрикулярных поражений головного мозга у недоношенных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1995.
- Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е.* Наследственные болезни у детей. – М., 1971. – 368 с.
- Белова А.Н., Бойко А.Н., Белова Е.М.* Диагностические критерии оптиконеуромиелиит-ассоциированных расстройств // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 2016. – Т. 116, №2. – Вып. 2. – С. 32–40.
- Бембеева Р.Ц.* Демиелинизирующие заболевания детского возраста: стратегия диагностики и лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2007. – С. 43.
- Бембеева Р.Ц., Заваденко Н.Н., Азизова У.М.* Острый диссеминированный энцефаломиелит у детей (обзор литературы) // Фарматека. – 2018. – №10. – С. 14–21.
- Бембеева Р.Ц., Пилюя С.В., Волкова Э.Ю.* Рассеянный склероз у детей // Лечащий врач. – 2007. – №7. – С. 46–51.
- Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А.* Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика и лечение. – М.: Мед. информ. агентство, 2016. – С. 408.
- Большая медицинская энциклопедия (БМЭ) / Под ред. Б.В.Петровского. – М., 1979.
- Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова И.А.* МРТ в диагностике рассеянного склероза // Медицинская визуализация. – 2014. – №2. – С. 10–21.
- Быкова О.В., Маслова О.И., Гусева М.Р. и др.* Рассеянный склероз у детей и подростков: история изучения проблемы и современный опыт иммуномодулирующего лечения // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 2004. – №4. – С. 4–10.
- Васин Р.А., Красников М.А., Васина С.В.* Младенческая форма болезни Александра (описание клинического наблюдения и обзор литературы) // Вопросы нейрохирургии. – 2016. – №80 (6). – С. 93–98.
- Величко И.А., Барабанова М.А.* Синдром Гийена–Барре как актуальная проблема неврологии (обзор литературы) // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – №26 (2). – С. 150–161.
- Войтенков В.Б., Климкин А.В., Скрипченко Н.В.* Дифференциальная диагностика аксональных и демиелинизирующих вариантов синдрома Гийена–Барре у детей // Неврол. журн. – 2017. – №22 (3). – С. 126–130.
- Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Климкин А.В., Аксенова А.И.* Особенности вызванного моторного ответа у здоровых детей различных возрастных групп // Рос. педиатр. журн. – 2016. – №19 (4). – С. 228–231. – doi: 10.18821/1560-9561-2016-19 (4)-228-231.
- Гольцова Н.В.* Особенности клинической картины и эндокринного статуса у подростков с рассеянным склерозом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 112 с.