

А.Н. Бараненко<sup>1</sup>, И.П. Криничная<sup>2</sup>, Ю.П. Тягло<sup>3</sup>, И.В. Бачурина<sup>3</sup>, А.В. Максютя<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

<sup>2</sup>Клиника «МедиКлуб», Днепр

<sup>3</sup>Детская городская клиническая больница № 5, Днепр

## Рассеянный склероз у детей

В 2,2–10,0% случаев рассеянный склероз (РС) дебютирует в возрасте до 18 лет. Помимо генетических факторов, этиопатогенез РС у детей может ассоциироваться с измененным иммунологическим ответом на вирусную инфекцию, особенно Эпштейна — Барр, снижением уровня витамина D, менархе, ожирением, курением. Широкий спектр заболеваний детского возраста, которые могут имитировать РС, значительно усложняет диагностику. Клиническое течение РС у детей, особенно младшего возраста, отличается от такового у взрослых. Атипичные особенности РС у детей включают лихорадку, вовлечение других органов, прогрессирующее течение заболевания, заметный плеоцитоз и отсутствие олигоклональных антител в ликворе, наличие энцефалопатии и более крупные очаги на магнитно-резонансной томограмме. Наличие у детей в ликворе олигоклональных антител при первом демиелинизирующем событии является важным прогностическим фактором развития РС. РС у детей почти всегда характеризуется рецидивирующе-ремиттирующим течением. В большей степени воспалительный характер процесса в дебюте заболевания у детей обуславливает хороший результат лечения и неплохой прогноз.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз у детей, магнитно-резонансная томография, олигоклональные антитела.

### Введение

Рассеянный склероз (РС) определяют как аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с неврологическими симптомами, диссоциированными во времени и пространстве. Несмотря на то что РС — прежде всего патология взрослых, до 10% всех случаев заболевания приходится на детей в возрасте до 18 лет.

В последние годы получено много данных об этиопатологии, этиопатогенезе, диагностике, клиническом течении и лечении РС у детей. В ряде крупных исследований отмечена важность генетических и экологических факторов в развитии РС у детей (Bo L. et al., 2003; Waubant E. et al., 2011; Taleb S. et al., 2017). Выявлены фенотипические, клинические, лабораторные различия и различия при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) между взрослыми и детьми с РС, особенно до полового созревания. Несмотря на накопленные данные, РС остается сложным диагнозом у детей, особенно предпубертатного возраста, ввиду атипичных клинических, лабораторных и МРТ-данных и более широкого спектра потенциальных заболеваний, характерных для этого возрастного периода.

### Эпидемиология

Распространенность РС у детей в мире неизвестна, доступны лишь данные отдельных стран. Ряд крупных центров сообщает о распространенности РС в детском или подростковом возрасте в диапазоне 2,2–4,4% всех случаев РС, в то время как другие центры отмечают, что до 10% пациентов с РС перенесли первый эпизод заболевания в возрасте <18 лет (Ferreira M.L. et al., 2008; Repoux S. et al., 2008). Показано, что во многоэтнической когорте частота детского РС составила 0,51 на 100 тыс. человеко-лет, а частота других форм острого демиелинизирующего синдрома, включая зрительный неврит (ЗН), поперечный миелит (ПМ), другие формы клинически изолированных синдромов и острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), составила 1,56 на 100 тыс. человеко-лет (Langer-Gould A. et al., 2011). Последние данные сообщают о 0,5–2,8 новых случаев РС на 100 тыс. детской популяции при распространенности 26,9 соответственно (Reinhardt K. et al., 2014; Waldman A. et al., 2014; Dell'Avvento S. et al., 2016). В целом РС редко развивается в возрасте до 10 лет, эти случаи составляют приблизительно 20% всех заболевших в возрасте <18 лет. Пока неясно, повысилась ли заболеваемость РС у детей за последние десятилетия или РС становится более узнаваемым благодаря улучшенным диагностическим критериям и медицинской осведомленности.

### Этиопатогенез и факторы риска РС у детей

Данные о патофизиологии и патогистологии детского РС неполны. Эти исследования ограничены ввиду того, что биопсию

мозга проводят лишь в наиболее тяжелых случаях, поэтому результаты могут быть смещены в сторону более тяжелого фенотипа. В большинстве случаев речь идет о псевдотуморозной демиелинизации. Сообщают о случаях подобной патологии с плотным накоплением лимфоцитов и макрофагов при значительном периваскулярном их распределении с редкими В-клетками. Аксональное поражение обычно ограничено (Anderson R.C. et al., 2005). При исследовании тканей, отобранных в разные временные точки у 22 пациентов с РС, у 21 из них выявлена стойкость исходных иммунопатологических образцов. Полученные данные продолжают поддерживать концепцию пациентзависимой иммунопатологической гетерогенности в дебюте РС и предполагают, что механизмы и мишени повреждения тканей могут различаться в подгруппах больных. Несмотря на неоднородность поражений мозгового вещества у разных пациентов, у одного и того же больного чаще определяют гомогенную картину. Эти наблюдения имеют потенциально существенные последствия для индивидуализированных терапевтических подходов (Metz I. et al., 2014). В педиатрической группе пациентов при сравнении образцов белого вещества, отобранных при прижизненной биопсии или аутопсии (19 детей и 12 взрослых с РС), выявлена повышенная степень острого аксонального повреждения (Pfeifenbring S. et al., 2015). При этом его выраженность положительно коррелировала с более высоким баллом по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS) на момент отбора проб ткани или вскрытия. Кроме того, на ранних стадиях активной демиелинизации отмечено большее количество поврежденных диаметром  $\geq 2$  см у пациентов с началом заболевания в возрасте <11 лет. Коровые поражения при РС описаны у взрослых пациентов, однако их редко выявляют у детей (66 против 8%) (Bo L. et al., 2003; Pfeifenbring S. et al., 2015).

Как и у взрослых, идентификация аутоантигена как иммунологического триггера сложна, но полагают, что Т-клетки играют важную роль в воспалении ЦНС (Chitnis T., 2006). Ряд исследователей изучали ответы Т-клеток на различные антигенные стимулы при детском РС. Исследование большой когорты детей с воспалительной демиелинизацией ЦНС и сахарным диабетом 1-го типа показало, что у пациентов с этими состояниями повышены периферические ответы Т-клеток на широкий спектр аутоантигенов (Banwell B. et al., 2008). Противомиелиновый олигодендроцитарный гликопротеин и антитела к основному белку миелина изучали как у взрослых, так и у детей. У детей эти антитела, по-видимому, связаны с началом энцефалопатии. Результаты исследования ликвора показали, что у детей в возрасте <11 лет выявляют отчетливый клеточный профиль по сравнению с детьми более старшего возраста. У детей младшего возраста при первом эпизоде РС отсутствовали доказательства производства интраклеточных антител (олигоклональных антител

(ОКА) или повышенного индекса иммуноглобулина (Ig G), и они имели более высокое содержание нейтрофилов в ликворе, что указывает на заметную активацию врожденного иммунного ответа, в отличие от типичной активации адаптивного ответа у более взрослых пациентов (Chabas D. et al., 2010; Heussinger N. et al., 2015).

До достижения половой зрелости существенной гендерной разницы в возникновении РС не выявлено, однако после этого женский пол признан фактором риска. Раннее начало менархе ассоциировано с более высоким риском развития РС у женщин. Кроме того, у пациенток, начало заболевания у которых пришлось на время наступления или до менархе, частота рецидивов была значительно выше, чем в период после менархе (Chabas D. et al. 2008; Jancic J. et al., 2016). Ожирение также было связано с повышенным риском развития РС у девочек-подростков, но не у мальчиков. Установлена связь между более ранним развитием РС с кесаревым сечением и искусственным вскармливанием (Dalla Costa G., 2017).

В процессе изучения РС установлено, что несколько факторов окружающей среды играют роль в восприимчивости к заболеванию взрослых. У детей в очень малом количестве исследований рассматривали эти проблемы. Изучение роли распространенных вирусов в популяции детей с РС дает уникальную возможность, учитывая тесную временную взаимосвязь между заражением и началом РС и тот факт, что длительность воздействия этих вирусов на детей меньше, чем у взрослых. У детей с РС значительно чаще выявляли антитела к вирусу Эпштейна — Барр по сравнению с сопоставимыми контрольными группами (Pohl D. et al., 2006). Показано, что связь РС с перенесенными вирусными инфекциями не зависит от возраста, пола, расы, этнической принадлежности и статуса *HLA-DRB1* (Waubant E. et al., 2011). Установлено, что у *HLA-DRB1*-положительных индивидуумов наличие в анамнезе цитомегаловирусной инфекции снижало риск РС на >70%, а присутствие инфицирования вирусом простого герпеса-1 — на 90%. Напротив, у *HLA-DRB1*-отрицательных индивидуумов серопозитивность вирусом простого герпеса-1 повышала риск развития РС в 4 раза.

Выявлен повышенный риск развития РС при применении вакцин против вирусного гепатита В и папилломавируса (Scheller N.M. et al., 2015). В то же время в ряде исследований повышенного риска развития первого эпизода РС в возрасте <3 лет после вакцинации против вирусного гепатита В не отмечено (Mikaeloff Y. et al., 2009; Hu Y. et al., 2018).

В нескольких исследованиях оценены генетические факторы риска развития РС у детей. В детском регистре РС США отмечено, что *HLA-DRB1*, как и у взрослых с РС, может быть фактором риска РС у детей. Во многомерных моделях, скорректированных с учетом возраста, расы и этнической принадлежности, риск развития РС при наличии по меньшей мере одного аллеля *HLA-DRB1* был повышен в 2–4 раза в зависимости от используемой модели (Waubant E. et al., 2011).

Также оценивали влияние пассивного курения на развитие РС в детстве. Относительный риск развития первого эпизода РС в >2 раза выше, чем в контрольной популяции, и еще выше у пациентов с длительным воздействием ( $\geq 10$  лет) (Mikaeloff Y. et al., 2007).

Наконец, в отличие от взрослых с РС, влияние уровня витамина D на восприимчивость к РС не установлено, хотя отмечено, что уровни содержания витамина D независимо связаны с последующим рецидивом РС у детей (на каждые 10 нг/мл приращение витамина D<sub>3</sub> риск последующего рецидива РС снижался на 34%) (Mowry E.M. et al., 2010). В недавнем исследовании выявлена связь между характером питания детей и риском рецидива заболевания (Azary S. et al., 2018). Влияние этнической принадлежности на риск РС у детей изучено плохо.

### Клинико-диагностические и лабораторные особенности РС у детей

В настоящее время критерии диагностики РС у детей еще не разработаны. Существующие диагностические критерии McDonald (2010) можно применять к детям, если исходное состояние не определяется энцефалопатией (Polman C.H. et al., 2011). В 2007 г. Международная педиатрическая исследовательская группа по изучению рассеянного склероза опубликовала действующее определение приобретенных демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. Исходные определения были пересмотрены и обновлены в 2013 г. (Krupp L.B. et al., 2013). Согласно этим определениям, ОРЭМ

требует наличия как энцефалопатии, так и полисимптоматического клинического представления. При этом ОРЭМ может длиться до 3 мес с изменчивыми симптомами или результатами МРТ. Напротив, клинически изолированный синдром при РС, который может быть как монофокальным, так и полифокальным, обычно не включает энцефалопатию.

Клиническое течение РС у детей отличается от такового у взрослых во многих отношениях, в связи с чем его диагностика более сложна. Затрудняющим моментом является проблема, связанная с выявлением незначительных неврологических нарушений, таких как сенсорные изменения, или других легко выраженных симптомов у детей младшего возраста, у которых еще не сформировано представление о своем теле.

Первое демиелинизирующее поражение ЦНС у детей и подростков известно как приобретенный демиелинизирующий синдром (ПДС). Течение первого демиелинизирующего поражения может быть монофазным (ОРЭМ) или представлять собой первую атаку основного хронического демиелинизирующего расстройства, такого как РС или оптикомиелит (ОМ), и проявляться ЗН, ПМ, ОРЭМ. В детской когорте ПДС ЗН составляет 22–36%, ПМ — 3–22%, ОРЭМ — 19–32% случаев. Другие монофокальные или полифокальные расстройства (21–46%) включают остальные случаи ПДС (Brenpton J.N., Watwell B.L., 2016). Доля детей с ПДС, у которых в последующем диагностируют РС, варьирует в пределах 15–50%, особенно у тех, у кого заболевание начинается в возрасте >11 лет (Scafari A. et al., 2014; Lee C.G. et al., 2015). Двумя основными заболеваниями, имитирующими клинически изолированный синдром или РС, являются ОРЭМ и ОМ. Дифференциация РС от ОРЭМ и ОМ важна как для лечения, так и для прогноза. Хотя продольный обширный миелит является ключевым диагностическим признаком ОМ, у детей с РС также может присутствовать поражение спинного мозга, распространяющееся более чем на три его сегмента. ОМ может имитировать РС и ОРЭМ, поскольку у многих детей с ОМ присутствуют большие церебральные очаги (Mikaeloff Y. et al., 2009; Mowry E.M. et al., 2010). При этом сообщается, что около 30% взрослых и детей с ОМ имеют ОКА в ликворе, что может осложнить раннее клиническое различие ОМ от клинически изолированного синдрома (Chabas D. et al., 2008).

Энцефалопатия является распространенным симптомом ОРЭМ и чаще всего отмечается у детей младшего возраста. В нескольких исследованиях показано, что энцефалопатия может также возникать при первом эпизоде РС или ОМ и обычно определяется у пациентов более молодого возраста (Hupson J.L. et al., 2001; Chabas D. et al., 2008). То есть у пациентов более молодого возраста наличие энцефалопатии может быть связано не с конкретными заболеваниями, а с незрелостью мозга или иммунной системы.

Атипичные особенности РС у детей включают лихорадку, вовлечение других органов (включая периферическую нервную систему), энцефалопатию, прогрессирующее течение заболевания, отсутствие ОКА в ликворе, повышенный индекс IgG и заметно увеличенное количество лейкоцитов в ликворе (Hahn J.S. et al., 2007). Чем более нетипичны признаки и чем младше ребенок, тем больше внимания необходимо уделить дифференциальной диагностике РС. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование, исследование плазмы крови и ликвора, нейровизуализация, скорее всего, обеспечат диагностическую специфичность, желательную для дифференциации приобретенных демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей, а также других нарушений, сопровождающихся поражением головного и спинного мозга.

В начале заболевания у большинства (>98%) детей РС имеет рецидивно-ремиттирующий характер течения (PPPC). По оценкам ряда исследователей, годичный показатель рецидивов при РС у детей составляет 0,38–0,87 за весь период течения РС со средней продолжительностью заболевания >10 лет (Harding K.E. et al., 2013). По сравнению с пациентами взрослого возраста с аналогичной продолжительностью РС у детей частота рецидивов в 2–3 раза выше в первые несколько лет заболевания (Benson L.A. et al., 2014; Waldman A. et al., 2016). В то же время в большинстве случаев дети после рецидива РС восстанавливаются быстрее и лучше. Механизмы, лежащие в основе более высоких показателей рецидивов, могут быть связаны с большей иммунной активацией, различиями в балансе эффекторных и регуляторных иммунных клеток, возрастными различиями в доступе иммунных клеток к ЦНС или внутримозговыми факторами, влияющими на формирование



повреждений. Прогрессирующее с самого начала течение заболевания у детей является красным флажком.

Примерно у  $\frac{2}{3}$  пациентов с РППС в течение двух десятилетий развивается вторично-прогрессирующий РС. Показано, что время перехода от первых симптомов РС ко вторично-прогрессирующему течению связано с возрастом начала болезни. Среди пациентов с РППС с дебютом заболевания в возрасте  $\leq 20$  лет время перехода было более длительным, чем у пациентов с дебютом в возрасте 21–30 лет или  $>30$  лет (25,8; 20,2 и 15,3 года соответственно). Тем не менее возраст перехода во вторично-прогрессирующий РС у пациентов с началом заболевания в детском возрасте на 10 лет меньше, чем у пациентов с началом во взрослом возрасте (41 и 52 года) (Harding K.E. et al., 2013; Scalfari A. et al., 2014).

Состояние ликвора у детей с РС может варьировать в зависимости от возраста. Как правило, количество лейкоцитов колеблется в пределах 0–50 клеток/мм<sup>3</sup> с преобладанием лимфоцитов (Pohl D. et al., 2004). В то же время у детей с РС в возрасте  $< 11$  лет выявляют большее количество нейтрофилов в ликворе, чем у детей старшего возраста. Наличие интратекстального синтеза антител имеет отношение к диагнозу и прогнозу у детей с первым воспалительным демиелинизирующим заболеванием ЦНС. Сообщается, что ОКА в ликворе определяют у 92% детей с РС, при этом ОКА менее распространены у детей младшего возраста, чем у подростков (43 и 63% соответственно) (Chabas D. et al., 2010). В отличие от этого, при ОРЭМ лишь в 0–29% случаев выявляют ОКА (Reinhardt K. et al., 2014; Scalfari A. et al., 2014). В рамках французской когорты KIDMUS у 94% детей с ОКА в ликворе при ОРЭМ в дальнейшем развивался РС (Mikaeloff Y. et al. 2004). В недавнем ретроспективном наблюдательном исследовании с участием 357 детей с изолированным ЗН у около 42% выявлены ОКА (Heussinger N. et al., 2015). Среди этих пациентов у 81% развился РС, тогда как лишь у 15%, у которых не развился РС, определяли ОКА в период ЗН. Кроме того, наличие ОКА у детей может быть связано с возрастом пациента в начале заболевания. Результаты исследованний показали, что частота ОКА среди детей в возрасте  $\geq 11$  лет выше, чем у детей младшего возраста (68 и 43% соответственно) (Chabas D. et al., 2010). Хотя присутствие ОКА было менее частым у пациентов с РС, диагностированным до периода полового созревания, после серийных поясничных пункций у многих из этих пациентов в конце концов выявлены ОКА (Chabas D. et al., 2010; Heussinger N. et al., 2015). Наличие ОКА у детей с первой воспалительной демиелинизацией ЦНС является предиктором развития рецидива и установления диагноза РС. Частота выявления ОКА при первом приступе варьируется в разных педиатрических популяциях в пределах 44–83% среди тех, у кого развился РС (Chabas D. et al., 2010; Heussinger N. et al., 2015; Lee C.G. et al., 2015; Pfeifenbring S. et al., 2015). Разница, вероятно, связана со сроками проведения люмбальной пункции по отношению к началу заболевания, применением разных лабораторных методов и генетическим фоном. Недавнее крупное многонациональное исследование генома (GWAS) у 6950 пациентов с РС в возрасте 2–72 лет подтвердило, что в основе выявления ОКА в ликворе лежат генетические факторы.

Также установлено, что индекс IgG повышен у 68% подростков ( $>11$  лет) при РС и только у 35% детей младшего возраста ( $<11$  лет). Эти особенности, как правило, зависят от возраста, а не от продолжительности болезни. Повышение уровня IgG, а также плейоцитоз у детей младшего возраста имеют тенденцию к исчезновению при повторном анализе ликвора (в среднем через 19 мес после первоначального анализа), что свидетельствует о временном иммунологическом явлении, связанном с началом заболевания (Chabas D. et al., 2010).

МРТ — основной инструментальный метод диагностики РС. В большом исследовании с участием детей с РС на МРТ значительно реже определяли T<sub>2</sub>-активные очаги и более часто визуализировали более крупные очаги, чем у взрослых с РС. Авторы считают, что МРТ-критерии РС у детей с ранним началом заболевания (до пубертатного возраста, то есть  $<11$  лет), вероятнее всего, отличаются от аналогичных критериев у детей с поздним началом РС (в возрасте 11–18 лет). Имеющиеся МРТ-различия приводили к тому, что детям с ранним началом РС в 69% случаев ошибочно диагностировали ОРЭМ, а не РС (Chabas D. et al., 2008). Другие данные, полученные в дебюте заболевания, также показали, что дети с РС могут иметь более обширные поражения при раннем проведении МРТ головного мозга, чем взрослые, особенно в стволе и мозжечке (Waubant E.,

Chabas D., 2009). Очаги поражения при проведении МРТ у детей младшего возраста ( $<11$  лет) имеют тенденцию быть большими с плохо определенными границами и часто сливаются в начале заболевания. Предложены новые диагностические критерии для детского РС (пересмотренная версия критериев McDonald для взрослых); они предварительны, основаны на очень небольшой ретроспективной когорте, не включают пациентов с ОРЭМ или ОМ (Callen D.J. et al., 2009). Авторы сравнили 38 детей с РС с 45 детьми с мигренью или системной красной волчанкой, у которых присутствовали изменения при проведении МРТ головного мозга. Наличие по меньшей мере двух из нижеприведенных трех критериев отличало РС от мигрени и системной красной волчанки с лучшей чувствительностью и специфичностью (85 и 98% соответственно):

- $\geq 5$  T<sub>2</sub>-ярких очагов;
- $\geq 2$  перивентрикулярных T<sub>2</sub>-ярких очагов;
- $\geq 1$  T<sub>2</sub>-ярких очагов в стволе мозга.

В то же время отмечено, что перивентрикулярные поражения белого вещества головного мозга неспецифичны для РС, поскольку также отмечаются при других демиелинизирующих заболеваниях ЦНС, таких как ОМ.

МРТ спинного мозга не рекомендована пациентам без соответствующих симптомов со стороны спинного мозга. Тем не менее она имеет значение для повышения чувствительности диагностики РС путем выявления бессимптомных поражений, а также повышает специфичность за счет исключения имитаций (Rovira A. et al., 2015; Filippi M. et al., 2018).

L.H. Verhey и соавторы (2011) проспективно проанализировали 332 пациента в возрасте  $<16$  лет, отметив, что наличие по меньшей мере одной «черной дыры» (стойкая гипоинтенсивность  $>3$  мест на T<sub>1</sub>-взвешенном изображении) и по меньшей мере одного перивентрикулярного очага чувствительно к прогнозированию РС у детей с любым типом воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС. При наличии обоих параметров отмечено более высокий риск перехода в РС, чем  $\geq 1$  «черных дыр» или  $\geq 1$  перивентрикулярных очагов.

Недавнее ретроспективное исследование взрослых, в котором оценивали клинические и лабораторные данные (МРТ, ликвор) во время ОРЭМ, перенесенного в детстве, не выявило каких-либо маркеров, которые могли бы использоваться для дифференциальной диагностики ОРЭМ и РС в начале заболевания (Yang H.Q. et al., 2016). Несмотря на разноречивые данные, маркеры МРТ являются важными для прогнозирования конверсии больных педиатрического профиля с любыми видами воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС в РС.

Оценка состояния зрительного нерва расширяет возможности диагностики РС у детей, как и у взрослых. Зрительные вызванные потенциалы могут указывать на предшествующую бессимптомную демиелинизацию зрительных нервов. Следует внимательно относиться к оценке зрительных вызванных потенциалов у детей младшего возраста, поскольку результаты в значительной степени зависят от внимания. Оптическая когерентная томография использует инфракрасный свет для количественной оценки толщины слоя нервных волокон сетчатки (retinal nerve fiber layer — RNFL), содержащего только немиелинизированные аксоны. Установлено, что оптическая когерентная томография обеспечивает чувствительную оценку толщины RNFL, который является коррелятом оптической атрофии у детей (Brandt A.U. et al., 2017). Также показано, что таблицы низкой контрастности (low-contrast letter acuity — LCLA) обеспечивают чувствительную и надежную оценку остроты зрения у детей с РС.

Психосоциальные последствия детского РС включают различные проблемы, в том числе ощущение неуверенности, переживания, связанные с тревогой о своем будущем, проблемы с семьей и друзьями, расстройства настроения и когнитивные нарушения. Наиболее распространенные психиатрические состояния включают депрессию, тревожное расстройство и их сочетание, паническое расстройство, биполярное расстройство, расстройства адаптации. Около 30–48% детей с РС или родственными состояниями имеют аффективные расстройства (Hunson J.L. et al., 2001). В течение первых двух лет от начала РС у 50% детей выявлял признаки депрессии, у 75% отмечают повышенную утомляемость (Amato M.P. et al., 2010; Bigi S., Vanwell B., 2012). Когнитивные нарушения развиваются у приблизительно 30–75% детей с РС. Наиболее часто затрагиваемые области включают память, сложное внимание,

вербальное понимание и исполнительные функции. Младший возраст при развитии симптомов заболевания коррелирует с более низкими показателями коэффициента интеллекта (Cardoso M. et al., 2015). Дети с РС, по-видимому, в большей степени и быстрее уязвимы к когнитивному снижению, чем взрослые пациенты.

Показатели инвалидности при детском РС ниже, чем у взрослых, даже если они корректируются по продолжительности болезни. Среднее время для достижения 4 баллов по шкале EDSS составляет приблизительно 20 и 10 лет при РС у детей и взрослых соответственно (Simone I.L. et al., 2002). В то же время, несмотря на более медленное развитие необратимой инвалидности у пациентов с детским РС, возраст, когда пациенты сталкиваются с прогрессированием заболевания и значительным неврологическим дефицитом, на 10 лет меньше, чем у взрослых с РС — как раз то время, когда они, как ожидается, будут иметь семью и достигнут трудоспособного возраста (Renoux C. et al., 2008).

## Выводы

1. Диагностика РС у детей остается сложной неврологической проблемой.
2. Важной составляющей диагностики РС у детей с ПДС, наряду с тщательным соматическим обследованием, является качественное МРТ-исследование и анализ ликвора на наличие ОКА.
3. Преимущественно воспалительный начальный характер РС у детей дает основание для раннего начала иммуномодулирующей терапии и оптимистического прогноза.
4. Большое значение в диагностике РС у детей имеет осведомленность детских неврологов, педиатров и врачей общей практики (семейных врачей).

## Данные о конфликте интересов

Конфликта интересов нет.

## Участие авторов

Концепция, обработка материала, написание текста — А.Н. Бараненко, И.П. Криничная.

Сбор материала — Ю.П. Тягло, И.В. Бачурина, А.В. Максютя.

## Список использованной литературы

- Anderson R.C., Connolly E.S. Jr., Komotar R.J. et al. (2005) Clinicopathological review: tumefactive demyelination in a 12-year-old girl. *Neurosurg.*, 56(5): 1051–1057.
- Amato M.P., Goretti B., Ghezzi A. et al. (2010) Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*, 75(13): 1134–1140.
- Azary S., Schreiner T., Graves J. et al. (2018) Contribution of dietary intake to relapse rate in early paediatric multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 89(1): 28–33.
- Banwell B., Bar-Or A., Cheung R. et al. (2008) Abnormal T-cell reactivities in childhood inflammatory demyelinating disease and type 1 diabetes. *Ann. Neurol.*, 63(1): 98–111.
- Benson L.A., Healy B.C., Gorman M.P. et al. (2014) Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 3: 186–193.
- Bigi S., Banwell B. (2012) Pediatric multiple sclerosis. *J. Child. Neurol.*, 27(11): 1378–1383.
- Bo L., Vedeler C.A., Nyland H. et al. (2003) Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult. Scler.*, 9(4): 323–331.
- Brandt A.U., Martinez-Lapiscina E.H., Nolan R., Saidha S. (2017) Monitoring the course of MS with optical coherence tomography. *Curr. Treat. Opt. Neurol.*, 19(4): 15.
- Brenton J.N., Banwell B.L. (2016) Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurotherapeutics*, 13(1): 84.
- Callen D.J., Shroff M.M., Branson H.M. et al. (2009) Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*, 72(11): 968–973.
- Cardoso M., Olmo N.R., Fragoso Y.D. (2015) Systematic review of cognitive dysfunction in pediatric and juvenile multiple sclerosis. *Pediatr. Neurol.*, 53(4): 287–292.
- Chabas D., Castillo-Trivino T., Mowry E.M. et al. (2008) Vanishing MS T<sub>2</sub>-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology*, 71(14): 1090–1093.
- Chabas D., Ness J., Belman A. et al. (2010) Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. US Network of Pediatric MS Centers of Excellence. *Neurology*, 74(5): 399–405.
- Chitnis T. (2006) Pediatric multiple sclerosis. *The Neurologist.*, 12(6): 299–310.
- Dalla Costa G. (2017) Cesarean delivery and artificial lactation are associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis (<https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/199875/gloria.dalla.costa.cesarean.delivery.and.artificial.lactation.are.associated.html?mf=media=1>).
- Dell'Avvento S., Sotgiu M.A., Manca S. et al. (2016) Epidemiology of multiple sclerosis in the pediatric population of Sardinia, Italy. *Eur. J. Pediatr.*, 175(1): 19–29.
- Ferreira M.L., Machado M.I., Dantas M.J. et al. (2008) Pediatric multiple sclerosis: analysis of clinical and epidemiological aspects according to National MS Society Consensus 2007. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 6(3B): 665–670.
- Filippi M., Preziosa P., Meani A. et al. (2018) Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol.*, 17(2): 133–142.
- Hahn J.S., Pohl D., Rensel M., Rao S. (2007) Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 68(16 Suppl 2): 13–22.
- Harding K.E., Liang K., Cossburn M.D. et al. (2013) Long-term outcome of pediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 84(2): 141–147.
- Heussinger N., Kontopantelis E., Gburek-Augustat J. et al.; for GRACE-MS (2015) Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis. *Ann. Neurol.*, 77(6): 1076–1082.
- Hu Y., Torres L., Lopez-Alberola R. (2018) Two cases of pediatric multiple sclerosis after human papillomavirus vaccination. Presented at: ACTRIMS Forum 2018; February 1–3, San Diego, CA. Abstract № P088.
- Hynson J.L., Kornberg A.J., Coleman L.T. et al. (2001) Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*, 56(10): 1308–1312.
- Jancic J., Nikolic B., Ivancevic N. et al. (2016) Multiple sclerosis in pediatrics: current concepts and treatment options. *Neurol. Ther.*, 5(2): 131–143.
- Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al. (2013) International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult. Scler.*, 10: 1261–1267.
- Langer-Gould A., Zhang J.L., Chung J. et al. (2011) Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology*, 77(12): 1143–1148.
- Lee C.G., Lee B., Lee J., Lee M. (2015) The natural course of clinically isolated syndrome in pediatric patients. *Brain Dev.*, 37(4): 432–438.
- Metz I., Weigand S.D., Popescu B.F. et al. (2014) Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.*, 75(5): 728–738.
- Mikaeloff Y., Suissa S., Vallee L. et al.; KIDMUS Study Group (2004) First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J. Pediatr.*, 144(2): 246–252.
- Mikaeloff Y., Caridade G., Tardieu M. et al. (2007) Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*, 130(Pt. 10): 2589–2595.
- Mikaeloff Y., Caridade G., Suissa S., Tardieu M. (2009) Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*, 72(10): 873–880.
- Mowry E.M., Krupp L.B., Milazzo M. et al. (2010) Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 67(5): 618–624.
- Pfeifenbring S., Bunyan R.F., Metz I. et al. (2015) Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.*, 77(4): 655–667.
- Pohl D., Rostasy K., Reiber H., Hanefeld F. (2004) CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*, 63(10): 1966–1967.
- Pohl D., Krone B., Rostasy K. et al. (2006) High seroprevalence of Epstein–Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology*, 67(11): 2063–2065.
- Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.*, 69(2): 292–302.
- Reinhardt K., Weiss S., Rosenbauer J. et al. (2014) Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture – new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *Eur. J. Neurol.*, 21: 654–659.
- Renoux C., Vukusic S., Confavreux C. (2008) The natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 110(9): 897–904.
- Rovira A., Wattjes M.P., Tintoré M. et al. (2015) Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. MAGNIMS study group. *Nat. Rev. Neurol.*, 11(8): 471–482.
- Scafari A., Neuhaus A., Daumer M. et al. (2014) Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 85(1): 67–75.
- Scheller N.M., Svanström H., Pasternak B. et al. (2015) Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*, 313(1): 54–61.
- Simone I.L., Carrara D., Tortorella C. et al. (2002) Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*, 59(12): 1922–1928.
- Taleb S., Nourbakhsh B., Graves J. et al. (2017) Environmental risk factors associated with pediatric MS: the role of remote viral infections and vitamin D revisited. The 2017 AAN Annual Meeting, April 22–28, Boston, Abstract № S44.003.
- Verhey L.H., Branson H.M., Shroff M.M. et al. (2011) MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. *Lancet Neurol.*, 10(12): 1065–1073.
- Waubant E., Chabas D. (2009) Pediatric multiple sclerosis. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 11(3): 203–210.



- Waubant E., Mowry E.M., Krupp L. et al. (2011) Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*, 76(23): 1989–1995.
- Waldman A., Ghezzi A., Bar-Or A. et al. (2014) Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.*, 13(9): 936–948.
- Waldman A., Ness J., Pohl D. et al. (2016) Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology*, 87(9 Suppl. 2): 74–81.
- Yang H.Q., Zhao W.C., Yang W.M. et al. (2016) Clinical profiles and short-term outcomes of acute disseminated encephalomyelitis in adult Chinese patients. *J. Clin. Neurol.*, 12(3): 282–288.

## Розсіяний склероз у дітей

**О.М. Бараненко, І.П. Кринична, Ю.П. Тягло, І.В. Бачурина, Г.В. Максютя**

**Резюме.** У 2,2–10,0% випадків розсіяний склероз (РС) дебютує у віці до 18 років. Крім генетичних факторів, етіопатогенез РС у дітей може асоціюватися зі зміненою імунологічною відповіддю на вірусну інфекцію, особливо Епштейна – Барр, зниженням рівня вітаміну D, менархе, ожирінням, тютюнопалінням. Широкий спектр захворювань дитячого віку, які можуть імітувати РС, значно ускладнює діагностику. Клінічний перебіг РС у дітей, особливо молодшого віку, відрізняється від такого у дорослих. Атипові особливості РС у дітей включають лихоманку, залучення інших органів, прогресуючий перебіг захворювання, помітний глеоцитоз і відсутність олігоклональних антитіл у ліворі, наявність енцефалопатії та більші вогнища на магнітно-резонансній томограмі. Наявність у дітей в ліворі олігоклональних антитіл при першій демієлінізуючій події є важливим прогностичним фактором розвитку РС. РС у дітей майже завжди характеризується рецидивно-ремісивним перебігом. Більшою мірою запальний характер процесу в дебюті захворювання у дітей зумовлює хороший результат лікування і непоганий прогноз.

**Ключові слова:** розсіяний склероз у дітей, магнітно-резонансна томографія, олігоклональні антитіла.

## Multiple sclerosis in children

**O.M. Baranenko, I.P. Krynychna, Y.P. Tyahlo, I.V. Bachuryina, G.V. Maksyuta**

**Summary.** In 2.2–10.0% of cases, multiple sclerosis (MS) debuts before age 18. In addition to genetic factors, the etiopathogenesis of MS in children may be associated with modified immunological response to virus infection, especially Epstein – Barr, decrease in vitamin D levels, menarche, obesity, smoking. A wide range of childhood diseases that can mimic MS significantly complicates diagnostics. The clinical course of pediatric MS, especially in young children, differs from an adult. Atypical features of MS in children include fever, involvement of other organs, progressive course of the disease, noticeable pleocytosis and absence of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid, presence of encephalopathy and larger foci on magnetic resonance imaging. In children, presence of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid in the first demyelinating event is an important prognostic factor of the development of MS. MS in children almost always presents in the relapsing-remittent form. The inflammatory nature of the process in the onset of the disease in children leads to a good result of treatment and good prognosis.

**Key words:** multiple sclerosis in children, magnetic resonance imaging, oligoclonal bands.

### Адрес для переписки:

Бараненко Александр Николаевич  
49000, Днепр, ул. Вернадского, 9  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,  
кафедра неврологии и офтальмологии  
E-mail: faithalexandr@i.ua

Получено 07.03.2018

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Дисфункция щитовидной железы на ранних стадиях беременности не отражается на умственных способностях ребенка

#### Распространенность проблемы

Дисфункции щитовидной железы, как с выраженными, так и с субклиническими проявлениями, выявляют у приблизительно 10% беременных (в зависимости от используемых критериев оценки). При этом долгосрочные когнитивные нарушения у ребенка при отсутствии адекватного лечения в равной степени связаны с дефицитом или переизбытком тиреоидных гормонов у матери вплоть до конца I триместра. Среди нарушений детского интеллекта отмечали низкие арифметические способности, плохую обучаемость, замедление реакции, нарушение моторных функций, дефицит внимания и гиперреактивность. Субклиническая дисфункция щитовидной железы у матери также связана с повышенным риском выкидыша, гестационной гипертензии, преэклампсии, гестационного диабета и преждевременных родов. Проводимое лечение не всегда приводит к улучшению результатов. Несмотря на это, повсеместно производится скрининг различных нарушений функции щитовидной железы у беременных с целью наиболее раннего выявления и лечения.

#### Данные новейших исследований

Как свидетельствуют результаты одного из недавних исследований, проведенного британскими учеными при грантовой поддержке Совета медицинских исследований Великобритании (The UK Medical Research Council), Бристольского университета (University of Bristol), Национального института исследований в области здравоохранения (National Institute of Health Research Senior Investigator Award) и других, дисфункция щитовидной железы на ранних сроках беременности не имеет клинически значимой взаимосвязи с ухудшением качества жизни детей в школе или успехами в обучении. Напротив, дети матерей с дисфункцией щитовидной железы и эутиреозом при получении аттестата зрелости достигли эквивалентного количества баллов. Результаты данной работы опубликованы в феврале 2018 г. в журнале «BMJ».

Масштабное проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие 21 846 ма-

терей, не выявило разницы в коэффициенте интеллекта трехлетних детей у матерей, лечившихся с применением левотироксина и не проходивших лечение. В другом исследовании с участием 97 228 беременных с субклиническим гипотиреозом и изолированной гипотироксинемией, применявших левотироксин, отсутствовал какой бы то ни было позитивный эффект лечения в отношении психомоторных или когнитивных функций детей в возрасте вплоть до 5 лет. Кроме того, скрининг и последующее лечение при сниженной функции щитовидной железы у матери не оказывали позитивного влияния на массу тела ребенка при рождении или частоту преждевременных родов.

Для авторского исследования отобраны 14 615 пар мать — ребенок в период с 01.04.1991 по 31.12.1992 г. Прослежены ассоциации в уровне тиреотропного гормона, тироксина и титра аутоантител к тиреоидной пероксидазе. Исследование функции щитовидной железы повторяли на протяжении всего периода наблюдения (медиана — 10 нед, межквартильный диапазон — 8–12). Дальнейшее когнитивное развитие детей оценивали по результатам сдачи 5 национальных экзаменационных сессий в соответствии с учебными планами и итоговой оценкой в 15 лет.

#### Выводы

По результатам проведенных ранее клинических и эпидемиологических исследований, предполагали, что дисфункция щитовидной железы на ранней стадии беременности у матери связана с рядом неблагоприятных результатов в отношении развития ребенка. Наиболее важным из таких нарушений является потенциальное влияние материнского гипотиреоза на снижение когнитивных функций детей начиная с младенческого возраста. Однако в данном проспективном исследовании не выявлено убедительной связи между дисфункцией щитовидной железы в I триместр беременности и долгосрочными результатами плохого образовательного уровня у детей.

**Nelson S.M., Haig C., McConnachie A. et al. (2017) Maternal thyroid function and child educational attainment: prospective cohort study. *BMJ*, 360: k452.**

Александр Гузий