

**НЕВМЕРЖИЦКАЯ
Кристина Сергеевна**

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

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Волкова Лариса Ивановна

Официальные оппоненты:

Бахтиярова Клара Закиевна – доктор медицинский наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии

Гончарова Зоя Александровна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии

Ведущая организация

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет» им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 16 » июня 2022 г. в « ____ » часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.074.03,
доктор медицинских наук, профессор

Базарный

Владимир Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности проблемы

В последние десятилетия произошла значительная трансформация знаний о демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы у детей: разработана классификация и определены диагностические критерии основных нозологических форм (Krupp L., 2013), проанализированы их отличительные черты от взрослой популяции (Быкова О.В., 2002; Bonhomme G.R., 2009; Kornek B., 2012; Baghbanian S.M., 2018; Bruijstens A.L., 2020), доказана необходимость раннего терапевтического вмешательства при прогрессирующих демиелинизирующих заболеваниях (ДЗ) и разработаны алгоритмы лечения в детской практике (Быкова О.В., 2013). Вместе с тем, детальному изучению первого демиелинизирующего эпизода у детей посвящены лишь малочисленные публикации. При этом очевидно, что именно на этапе дебюта болезни в практике детского невролога возникают сложности в вопросах дифференциальной диагностики отдельных нозологических вариантов, имеется потребность в разработке надежных критериев прогноза течения заболевания с целью выявления рецидивирующих форм.

В современной литературе для обозначения первого эпизода демиелинизации в детском возрасте применяется термин «острый демиелинизирующий эпизод», что означает развитие острой неврологической дисфункции, связанной с аутоиммунной демиелинизацией, при условии исключения других причин (Boesen M.S., 2018; Rostasy K., 2018). Данные нейровизуализации являются дополнительным методом диагностики и отсутствие изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) центральной нервной системы (ЦНС) не опровергает диагноз дебюта демиелинизирующего заболевания (Hintzen R.Q., 2016). К спектру демиелинизирующих заболеваний детского возраста относят клинически изолированные синдромы (оптический неврит, поперечный миелит, полушарный и стволовой неврологические синдромы), острый рассеянный энцефаломиелит, рассеянный склероз и нейрооптикомиелит (Krupp L., 2013)

По результатам нескольких экспериментальных и клинических исследований была показана роль клиничко-инструментальных признаков (Mikaeloff Y., 2004; Alper G., 2009; Absoud M., 2011; Fadda G., 2018; Cole J., 2019) и биомаркеров (Banwell B., 2011; Heussinger N., 2015; Hennes E.N., 2017; Duignan S., 2018) в развитии основных нозологических форм демиелинизирующих заболеваний у детей – рассеянного склероза, нейрооптикомиелита, MOG-ассоциированных заболеваний. Однако, с расширением представлений о спектре

демиелинизирующих заболеваний, появлением данных о том, что одна и та же нозологическая форма может иметь как монофазный, так и рецидивирующий характер течения (Kidd D., 2003; Deiva K., 2015; Petzold A., 2019; Paolilo R.B., 2020) возникает необходимость определения факторов риска рецидива в общей группе демиелинизирующих заболеваний у детей уже на этапе дебюта.

Зарубежными исследованиями показано, что течение демиелинизирующих заболеваний, дебютировавших в детском возрасте, ассоциировано с формированием тяжелого неврологического и когнитивного дефицита (Pidcock F.S., 2007; Amato M.P., 2010; Toussaint-Duyster L.C., 2017; McKay K.A., 2019), высокой потребностью в стационарном лечении и применении высокочрезвычайных лечебных технологий (O'Mahony J., 2015; Minegishi M., 2019), что обуславливает необходимость изучения клинического спектра заболеваний в разных возрастных группах и 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. Выделены клинические и параклинические особенности моно- и полисимптомного вариантов ОДЭ 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 катамнестическое 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.

Теоретическая и 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.

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.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена достаточным объемом выборки из 75 пациентов детского возраста с редко встречающейся патологией в педиатрии - демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. В работе представлен длительный катамнез пациентов (от 1 до 17 лет, медиана наблюдения 4,3 (1,8; 7,6) года), дающий убедительное представление о течении заболевания. Применены современные методы статистической обработки данных, позволившие сформулировать прогностические выводы из полученных результатов 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: Current concepts in Pediatric MS (11 июня 2019 г.), 35th Congress of ECTRIMS (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 в базах 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Сплошное когортное исследование с ретро- и проспективным этапами проведено на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. кафедрой д.м.н., профессор Волкова Л.И.) 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.).

На все процедуры в рамках проводимой работы было получено одобрение локального этического комитета при ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (ГАУЗ СО «ОДКБ») №58 от 20.07.2020г.

Набор участников исследования с дебютом ОДЭ осуществлялся на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» (главный врач Аверьянов О.Ю.), ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница №9» (главный врач Огарков И.П.), ГАУЗ СО «Свердловская

областная клиническая больница №1» (главный врач Трофимов И.М.) за 19-летний период (с 1999 по 2018 гг.), динамическое наблюдение проводилось до 2021 года.

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.

На первом – ретроспективном – этапе исследования проанализировали базу данных 164 пациентов, выписанных из детских неврологических отделений г. Екатеринбурга с диагнозами G35-G37 по МКБ-X (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. Анализ анамнестических сведений был проведен в сравнении с данными медицинской документации 40 здоровых детей из группы контроля №1, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Анализ первого эпизода демиелинизации включал оценку динамики развития симптомов, жалоб больных, детальное исследование неврологического статуса с оценкой тяжести по шкалам Функциональных Систем (FS) и Расширенной Шкалы Инвалидизации (EDSS) (Kurtzke, 1983). Данные магнитно-резонансной томографии головного и/или спинного мозга, выполненной все участникам исследования с ОДЭ на томографах с напряжённостью поля 1,5 Тл, проанализированы на предмет наличия очагов демиелинизации с оценкой морфологии и распространенности. Комплексная оценка иммунологического статуса была проведена 42 детям с ОДЭ в клинико-диагностической лаборатории

ГАУЗ СО «ОДКБ», результаты сопоставлены с данными 21 здорового ребенка группы контроля №2.

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: диагноз «рассеянный склероз» подтверждался по критериям MacDonald 2010 года, актуальными на момент проведения исследования, диагнозы «острый рассеянный энцефаломиелит», «нейрооптикомиелит» - по критериям Krupp 2013 года. 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. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Россия) и возможностей Microsoft Excel (Microsoft, США). В работе были использованы методы непараметрической статистики. Для сравнения групп вычисляли U-критерий Манна-Уитни и точный критерий Фишера. О взаимосвязи двух количественных признаков судили по коэффициенту корреляции Спирмена (ρ), тесноту связи оценивали по шкале Чеддока. Для оценки связи между фактором риска и исходом 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 $p < 0,05$. Построение прогностических моделей риска развития рецидива и неврологического дефицита выполнялось при помощи метода логистической и линейной регрессии, соответственно. Мерой приемлемости модели служил показатель Найджелкерка, указывающей ту часть исследуемой выборки, которая может быть объяснена с помощью линейной регрессии.

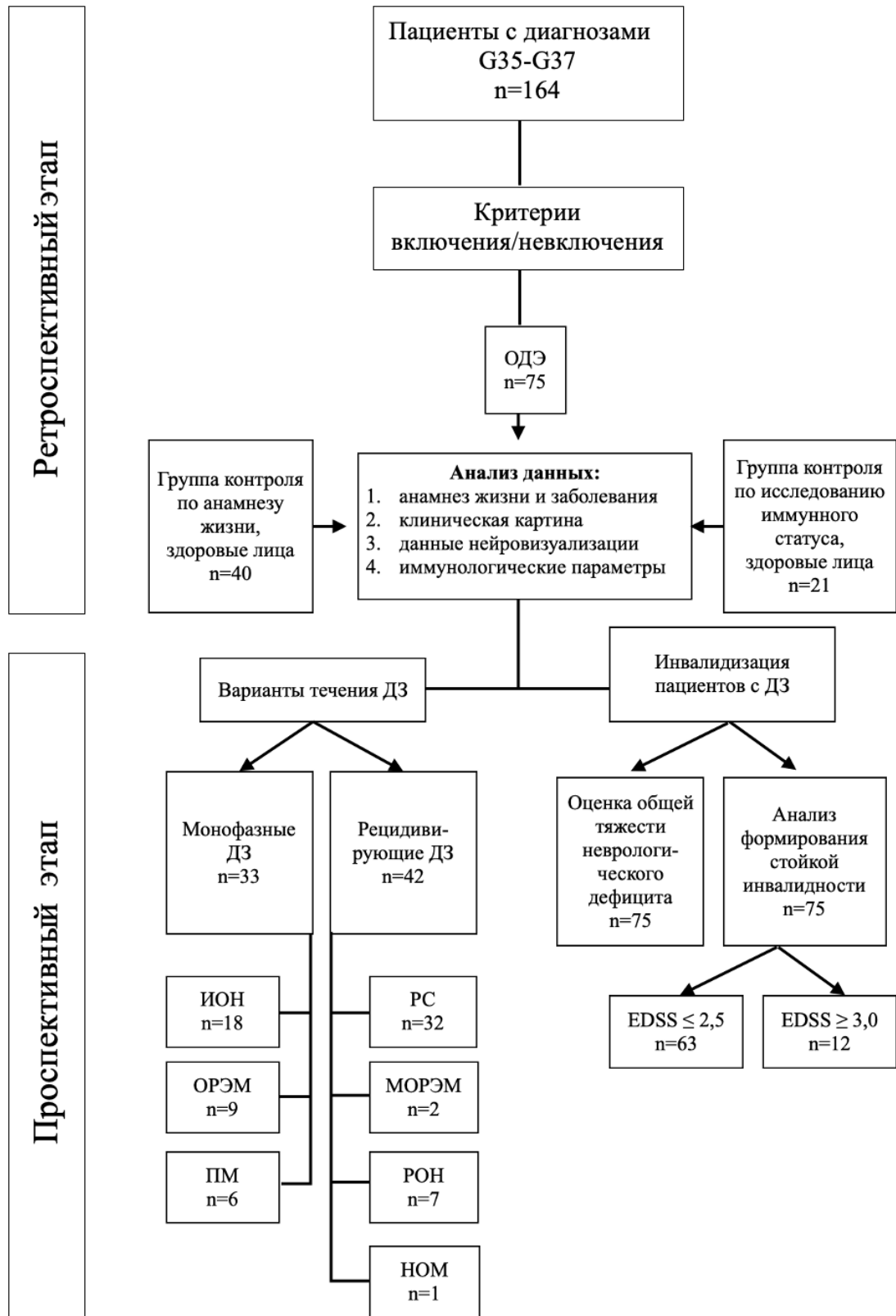


Рисунок 1 – Дизайн исследования. ОДЭ – острый демиелинизирующий эпизод; ДЗ – демиелинизирующие заболевания; ИОН – идиопатический оптический неврит; ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; ПМ – поперечный миелит; РС – рассеянный склероз; МОРЭМ – мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит; РОН – рецидивирующий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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-инструментальная характеристика острого демиелинизирующего эпизода в детском возрасте

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.

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.

У половины испытуемых ($n=43$, 57,3%) определены провоцирующие факторы дебюта ОДЭ, наиболее значимыми из которых являлись инфекции (46,7%) и стрессовые ситуации (13,3%). У детей младшей возрастной группы до 10 лет достоверно чаще выявлялся инфекционный триггер ($p=0,04$) и реже - стрессовый фактор ($p=0,07$).

При сравнении иммунограмм пациентов с ОДЭ со спровоцированным дебютом ($n=20$) и без инфекционного триггера ($n=22$), а также каждой из этих групп - с показателями здоровых детей из группы контроля №2 ($n=21$), выявлена существенная роль инфекционного фактора в запуске демиелинизирующего процесса (Таблица 1). Иммунограммы детей со спровоцированным дебютом ОДЭ достоверно отличались от показателей здоровых детей и больных без провоцирующего агента по выявленному лейкоцитозу ($p=0,0004$ и $p=0,004$, соответственно), нейтрофилезу ($p=0,0002$ и $p=0,005$, соответственно), элевации циркулирующих иммунных комплексов ($p=0,006$ и $p=0,02$, соответственно), активации фагоцитоза ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно). Напротив, пациенты с непровоцируемым дебютом ОДЭ имели «аутоиммунные черты» воспаления в иммунограмме - снижение Т-лимфоцитов ($p=0,03$) и повышение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8 ($p=0,03$).

Острый демиелинизирующий эпизод клинически проявлялся шестью основными фенотипами (рисунок 2), среди которых доминировал неврит

зрительного нерва (48%), реже наблюдался поперечный миелит преимущественно цервикальной локализации (20%), поражение ствола головного мозга, чаще на мостовом уровне (18,7%), пирамидные и мозжечковые расстройства (в основном, динамическая атаксия) (по 17,3%), а также сенсорные нарушения (5,3%). У пяти пациентов отмечены симптомы энцефалопатии в виде снижения уровня сознания, выраженной сенситивности, раздражительности и утомляемости.

Таблица 1 - Иммунологические показатели при остром демиелинизирующем эпизоде у детей в зависимости от инфекционного провоцирующего фактора

Показатели	Обследуемые группы		
	Провоцируемый дебют ОДЭ, n=20 (M±m)	Непровоцируемый дебют ОДЭ, n=22 (M±m)	Группа контроля №2 n=21 (M±m)
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 (у.е.)	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 спонтанная (%)	56,31±6,68	59,81±5,44	69,71±3,35
ФАН стимулированная (%)	75,38±4,50	68,81±5,81	84,38±1,80
АКФН спонтанное ($10^9/л$)	4,07±0,97	2,08±0,36	1,57±0,11
АКФН стимулированное ($10^9/л$)	5,27±1,14 ^{1,2}	2,3±0,48 ²	1,90±0,11
ФЧ спонтанное (ед.)	7,55±0,31	7,49±0,41	8,45±0,23
ФЧ стимулированное (ед.)	6,93±0,37 ¹	6,99±0,43 ¹	8,96±0,10

ОДЭ – острый демиелинизирующий эпизод; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ФАН – функциональная активность нейтрофилов; АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ – фагоцитарное число;

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 $p < 0,05$;

В 50,7% случаев 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).



Рисунок 2 – Клинические фенотипы острого демиелинизирующего эпизода у детей

Особенности моно- и полисимптомного дебюта острого демиелинизирующего эпизода

По количеству вовлеченных в патологический процесс неврологических признаков ОДЭ был разделен на моно- и полисимптомный (Таблица 2). Доминировал моносимптомный ОДЭ (80%) и был представлен, в основном, оптическим невритом (53,3%). Выявлены отличительные черты, характеризующие оптический неврит в младшей возрастной группе: для детей до 10 лет типичным было развитие двустороннего поражения зрительных нервов (60%, $p=0,04$) с признаками папиллита (80%, $p=0,000$). 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 51,7% 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 ($p=0,81$), стволовой ($p=0,87$), пирамидной симптоматикой ($p=0,65$) 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).

Таблица 2 – Клинико-радиологическая характеристика пациентов с моно- и полисимптомным острым демиелинизирующим эпизодом

Параметр	Группы наблюдения				p-уровень
	Моносимптомный ОДЭ, n=60		Полисимптомный ОДЭ, n=15		
	абс.	%	абс.	%*	
Наличие провокатора	31	51,7	12	80	p=0,04
Оптический неврит	32	53,3	4	26,7	p=0,09
Поражение ствола головного мозга	7	11,7	7	46,7	p=0,005
Мозжечковые нарушения	5	8,3	8	53,3	p<0,01
Поперечный миелит	12	20,0	3	20,0	p=0,70
Пирамидные нарушения	3	5,0	10	66,7	p<0,01
Чувствительные нарушения	1	1,7	3	20,0	p=0,02
Медиана EDSS, медиана (P ₂₅ ;P ₇₅), баллы	2 (2;3)		3,5 (2,5;3,5)		p<0,01
Нормальная картина МРТ головного мозга	24	40,0	0	0	p=0,002
Перифокальный отек очагов демиелинизации	8	22,2	8	53,3	p=0,03
Крупные очаги более 20 мм	4	11,1	6	40	p=0,04
Локализация очагов в подкорковых ядрах	2	5,6	10	66,7	p<0,001

ОДЭ – острый демиелинизирующий эпизод; МРТ – магнитно-резонансная томография

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 Т2-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.

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.

Таким образом, комплексная оценка параметров ОДЭ сформировала представление о типичном пациенте с дебютом демиелинизирующего заболевания – это изначально здоровый подросток с остро развившей моносимптомной неврологической картиной в виде шести основных фенотипов (оптический неврит, поперечный миелит, стволовой синдром, пирамидный синдром, поражение мозжечка и чувствительные нарушения). Отсутствие демиелинизирующих очагов при проведении МРТ центральной нервной системы и наличие инфекционного провоцирующего фактора не исключают диагноз дебюта демиелинизирующего заболевания.

Факторы риска рецидивирующего течения демиелинизирующих заболеваний у детей

По результатам наблюдения пациентов с ОДЭ в детском возрасте в течение от 1 года до 17 лет (медиана наблюдения 4,3 (1,8;7,6) года) определили тип течения и нозологическую форму демиелинизирующих заболеваний ЦНС. Установлено, что у 42 пациентов (56%) развилось рецидивирующее 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 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 ($p = 0,03$). СГЧО не зависела от клинических параметров дебюта и уменьшалась со временем.

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

Выявлены параметры, по которым представители монофазных и рецидивирующих 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 по данным МРТ ЦНС ($p = 0,001$) 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 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 рецидива 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 в пространстве McDonald (2010) (ОШ=8,60; 95% ДИ 2,24-33,07). Каждому фактору присвоен коэффициент x , представленный в Таблице 3.

Таблица 3 - 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 демиелинизирующего заболевания
		b_0	-4,17 - константа
x_1	0,29	b_1	Возраст ≥ 11 лет
x_2	1,95	b_2	Синдром поражения ствола головного мозга
x_3	2,15	b_3	ДВП, McDonald (2010)

ДЗ - демиелинизирующее заболевание; ДВП – диссеминация в пространстве

Уравнение логистической регрессии:

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

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 составила 78,6%, специфичность – 78,8%.

Таким образом, установлено, что клинических и радиологических данных при ОДЭ может быть достаточно для определения прогноза рецидивирующего течения демиелинизирующего заболевания у детей, эти параметры являются общедоступными и могут быть использованы в практической деятельности детской неврологической службы.

Спектр демиелинизирующих заболеваний, развившихся после острого демиелинизирующего эпизода в детском возрасте

Динамическое наблюдение в группе исследования показало, что самым частым демиелинизирующим заболеванием у детей был рассеянный склероз (n=32, 42,7%). Другими вариантами демиелинизирующих заболеваний были: изолированный оптический неврит (n=18, 24,0%), острый рассеянный энцефаломиелит (n=9, 12,0%), рецидивирующий оптический неврит (n=7, 9,3%), идиопатический поперечный миелит (n=6, 8,0%), мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит (n=2, 2,7%), нейрооптикомиелит (n=1, 1,3%) (рисунок 3).

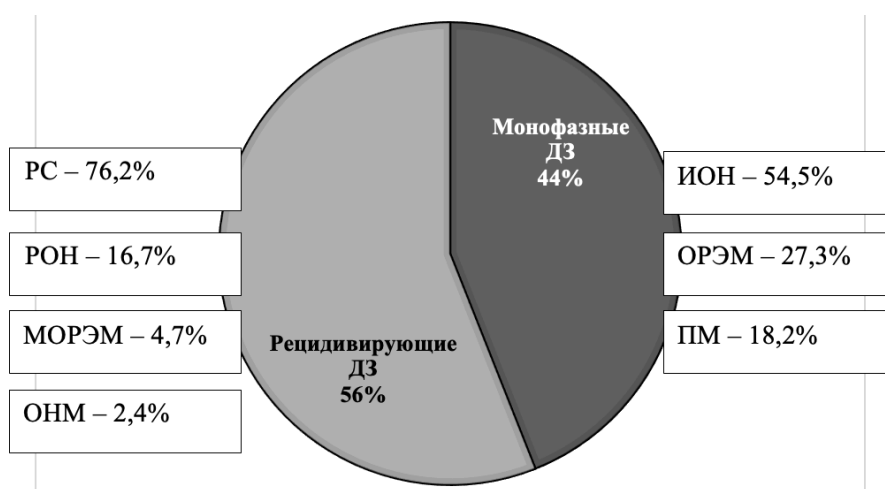


Рисунок 3 – Распределение пациентов с демиелинизирующими заболеваниями (ДЗ) с дебютом в детском возрасте по окончательному диагнозу и в зависимости от типа течения.

РС – рассеянный склероз, РОН – рецидивирующий оптический неврит, МОРЕМ – мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит, ОНМ – оптиконеуромиелит, ИОН – идиопатический оптический неврит, ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит, ПМ – поперечный миелит.

Установлены дифференциальные признаки ОДЭ, показавшие достоверную связь с развитием основных нозологических форм демиелинизирующих заболеваний (Таблица 4, 5).

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 развивался 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 рассеянного склероза (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%, $p<0,001$).

Таблица 4 – Достоверные ассоциации клинических параметров ОДЭ у детей с окончательным диагнозом демиелинизирующего заболевания

Параметры ОДЭ	РС	ИОН	ОРЭМ	ПМ
Возраст ≤ 10 лет			*	
Возраст ≥ 11 лет	*			
Частые ОРЗ в анамнезе жизни			*	
Наличие провоцирующего фактора дебюта заболевания			*	
Моносимптомный дебют ОДЭ	*	*		
Полисимптомный дебют ОДЭ			*	
Поражение ствола головного мозга при ОДЭ	*			
Мозжечковые нарушения при ОДЭ	*			
Пирамидные нарушения при ОДЭ			*	
Энцефалопатия при ОДЭ			*	

РС – рассеянный склероз, ИОН – идиопатический оптический неврит, ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит, ПМ – поперечный миелит, ОРЗ – острые респираторные заболевания.

Наиболее тяжелые проявления дебюта имели больные с ОРЭМ (EDSS=3,1 \pm 0,3 балла), поперечным миелитом (EDSS=3,0 \pm 0,3 балла) и рецидивирующим оптическим невритом (EDSS=3,0 \pm 0,2). В дебюте рассеянного склероза пациенты были меньше всего инвалидизированы (EDSS=2,3 \pm 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%, $p=0,006$).

Таблица 5 - Достоверные ассоциации параметров нейровизуализации при ОДЭ у детей с окончательным диагнозом демиелинизирующего заболевания

Параметры нейровизуализации при ОДЭ у детей	РС	ИОН	ОРЭМ	ПМ
Неизменная картина МРТ головного мозга		*		*
Множественные очаги демиелинизации	*			
Только четкий контур очагов демиелинизации	*			
Перифокальный отек очагов демиелинизации			*	
Крупные очаги демиелинизации более 20 мм			*	
Локализация очагов демиелинизации:				
Перивентрикулярные области	*			
Перпендикулярные мозолистому телу	*			
Субкортикальные области	*			
Паравентрикулярные области		*		
Ствол мозга	*			
Мозжечок	*			
Мозолистое тело	*			
Подкорковые ядра			*	
Спинной мозг	*			

МРТ – магнитно-резонансная томография, РС – рассеянный склероз, ИОН – идиопатический оптический неврит, ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит, ПМ – поперечный миелит, ОРЗ – острые респираторные заболевания.

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.

Таким образом, установлены клинические и радиологические параметры ОДЭ в роли дифференциальных признаков разных форм демиелинизирующих заболеваний у детей. Предложенные дифференциально-диагностические таблицы, которые наряду с традиционными диагностическими критериями могут быть

настольным инструментом детского врача при формулировке окончательного диагноза демиелинизирующего заболевания.

Предикторы формирования инвалидизации

после острого демиелинизирующего эпизода в детском возрасте

В конце 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, благополучные исходы имели пациенты с идиопатическими поперечными миелитами и оптическими невритами (Таблица 6).

Таблица 6 - Показатели EDSS у больных с демиелинизирующими заболеваниями в конце наблюдения в зависимости от типа течения и окончательного диагноза

Наименование признака	EDSS, медиана (P ₂₅ ; P ₇₅), баллы	p-уровень
Монофазные ДЗ	0 (0;1)	p<0,001
Рецидивирующие ДЗ	1,5 (1;2)	
Рассеянный склероз	1,5 (1;3)	p<0,001
Оптический неврит	0 (0;1)	p<0,001
Рецидивирующий оптический неврит	2 (1;2)	p=0,1
Острый рассеянный энцефаломиелит	1 (0;3)	p=0,45
Поперечный миелит	0,5 (0;1)	p=0,03
Нейрооптикомиелит	1,0	-

ДЗ – демиелинизирующие заболевания

Установлено, что чем старше был возраст дебюта, тем тяжелее неврологический дефицит по шкале EDSS в исходе заболевания ($\rho=0,37$, $p<0,05$). 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 стволовой синдром доминировал в клинике рецидивирующих заболеваний, при которых неврологические последствия имели наиболее существенную тяжесть клинических симптомов (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), $p=0,002$), перпендикулярные 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+ в иммунограмме ($p=0,51$, $p<0,05$).

На основании этих параметров, имеющих достоверную связь с неблагоприятным неврологическим исходом, методом линейной регрессии построена прогностическая модель, позволяющая предсказать показатель 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 $p=0,04$), выявления очагов, перпендикулярных мозолистому телу ($p=0,003$) (Таблица 7).

Таблица 7 - 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, по данным МРТ головного мозга

ДЗ – демиелинизирующее заболевание

Уравнение представлено суммой этих факторов, умноженных на персональный коэффициент:

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

Наличие всех трех параметров прогноза позволяет предсказать инвалидность 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) года). Установлено, что чем тяжелее были клинические проявления дебюта заболевания, тем быстрее наступала стойкая инвалидизация (корреляция балла EDSS при ОДЭ с

временем достижения $EDSS \geq 3,0$, $\rho = -0,75$, $p < 0,05$). 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 с $EDSS \geq 3,0$. У большинства пациентов (83,3%) $EDSS \geq 3$ был достигнут в результате рецидивирующего течения заболевания ($p=0,05$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Факторы риска развития стойкой инвалидизации при течении демиелинизирующих заболеваний с дебютом в детском возрасте

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

МРТ – магнитно-резонансная томография

Таким образом, такие параметры ОДЭ у детей, как клиника стволового синдрома, множественные очаги демиелинизации по данным первой нейровизуализации стали перекрестными факторами риска и рецидивирующего заболевания, и формирования неврологического дефицита, они явились ведущими в клинике дебюта рассеянного склероза в детском возрасте. Пациенты с данными признаками требуют активного динамического наблюдения, тесного взаимодействия служб при передаче во взрослую сеть и активного применения реабилитационных технологий.

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 клинико-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ковтун, О.П. Клиничко-инструментальная характеристика рассеянного склероза с ранним дебютом в Свердловской области / О.П. Ковтун, **К.С. Невмержицкая**, З.А. Старицына. – Текст : непосредственный // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2009. – № 20. – С. 303-306.

2. Иммунологическая диагностика рассеянного склероза / О. П. Ковтун, К. С. Невмержицкая, А. Д. Смолкин, А. В. Молдованов. - Текст : электронный // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. – № 4. – С. 60-69. – URL: https://sys-int.ru/sites/default/files/sys_int_88_4_10_2010_0.pdf (дата обращения 05.03.2022).

3. Клинико-инструментальная характеристика демиелинизирующих заболеваний нервной системы у детей / О.П. Ковтун, **К.С. Невмержицкая**, А.В. Акулова, З.А. Старицына. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 65-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Екатеринбург, 14-15 апреля 2010 года. – Екатеринбург: Уральская государственная медицинская академия. - 2010. – С. 256-258.

4. Невмержицкая, К.С. Клинико-иммунологические аспекты течения рассеянного склероза с ранним дебютом / **К.С. Невмержицкая**. – Текст : непосредственный // Сборник научных трудов VIII Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее», Томск, 24-25 марта 2011 года. - Томск: Сибирский государственный медицинский университет. - 2011. - С. 71-75.

5. Демиелинизирующие заболевания нервной системы в детском возрасте: некоторые клинико-инструментальные и иммунологические особенности / О.П. Ковтун, **К.С. Невмержицкая**, А.Д. Смолкин, А.В. Молдованов. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 66-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Екатеринбург, 14-15 апреля 2010 года. - Екатеринбург: Уральская государственная медицинская академия. - 2011. – С. 362-363.

6. Ковтун, О.П. Клинически изолированный синдром у детей и подростков: клинико-инструментальная характеристика и возможные исходы / О.П. Ковтун, **К.С. Невмержицкая**. – Текст : электронный // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2011. – № 3(29). – С. 18-22. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17034864> (дата обращения 05.03.2022).

7. Ковтун, О.П. Оптические невриты и их связь с рассеянным склерозом у детей / О.П. Ковтун, **К.С. Невмержицкая**. – Текст : непосредственный // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – № 25. – С. 49-51.

8. Ковтун, О.П. Прогноз развития рассеянного склероза у детей и подростков после первого эпизода демиелинизации / О.П. Ковтун, **К.С. Невмержицкая**. – Текст : электронный // Журнал неврологии и психиатрии имени им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – вып.113 (10-2). - С. 57-60. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/10/031997-729820131029> (дата обращения 05.03.2022).

9. Kovtun, O. P. Optic neuritis and multiple sclerosis children / O.P. Kovtun, **K.S. Nevmerzhitskaya**. – Текст : непосредственный // 2nd Pan-Slavic Congress of Child Neurology : Book of abstracts and Congress program, 23-25 April 2014, Yekaterinburg, Russia. – Yekaterinburg: NVM Printing House. – 2014. - P. 28-29.

10. Kovtun, O. Optic neuritis and multiple sclerosis in children / Olga Kovtun, **Kristina Nevmerzhitskaya**. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.06.008. – Text : electronic // European Journal of Paediatric Neurology. – 2014. – Vol. 18. Iss. 6. – P.818. – URL: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(14\)00112-3/fulltext#relatedArticles](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(14)00112-3/fulltext#relatedArticles) (access date: 05.03.2022).

11. Nevmerzhitskaya, K. Long-term follow-up of children with demyelinating diseases: risk factors for multiple sclerosis outcome / **K. Nevmerzhitskaya**. – DOI: doi.org/10.1016/S1090-3798(15)30212-9. - Text : electronic // European Journal of Paediatric Neurology. – 2015. - Vol.19. - Suppl.1. – P.S64. URL: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(15\)30212-9/pdf](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(15)30212-9/pdf) (access date: 05.03.2022).

12. Невмержицкая, К.С. Рассеянный склероз у детей : учебно-методическое пособие / **К.С. Невмержицкая**, О.А. Львова, Л.В. Шалькевич. – Текст : непосредственный. - Минск: Белорусская медицинская академия последипломного образования. – 2015. – 34 С.

13. Ковтун, О.П. Опыт длительного наблюдения детей с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы: факторы риска развития рассеянного склероза / О.П. Ковтун, **К.С. Невмержицкая**. – Текст : непосредственный // II Конгресс неврологов Урала: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, Екатеринбург, 26-28 ноября 2015 года. - Екатеринбург: Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора. - 2015.- С. 50-52.

14. Елисеев, А.С. Клинико-инструментальная характеристика и особенности течения оптических невритов у детей / А.С. Елисеев, В.С. Якимов, **К.С. Невмержицкая**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 13–15 апреля 2016 года. – Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет, 2016. – С. 1459-1462. - ISBN 978-5-89895-776-6.

15. Невмержицкая, К.С. Сравнительная характеристика дебюта рассеянного склероза и острого рассеянного энцефаломиелита у детей / **К.С. Невмержицкая**, Е.С. Мыльникова, Е.А. Калыргина. – Текст : непосредственный // VI Балтийский конгресс по детской неврологии : сборник тезисов конгресса, Санкт-Петербург, 09-11 июня 2016 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье». - 2016. – С. 246-247.

16. Невмержицкая, К.С. Монофазные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы у детей / **К.С. Невмержицкая**, Л.И. Волкова. – Текст : непосредственный // III Конгресс неврологов Урала : материалы межрегиональной научно-практической конференции, Екатеринбург, 1-3 декабря 2016 года. - 2016. - С.53-55.

17. Невмержицкая, К.С. Клинический случай острого рассеянного энцефаломиелита с рецидивирующим течением в детском возрасте / **К.С. Невмержицкая**, Л.И. Волкова, Р.С. Воложанин. – DOI: 10.25694/URMJ.2018.11.24. - Текст : электронный // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 11(166). – С. 60-63. URL: <https://umj.usma.ru/jour/article/view/351/351> (дата обращения 05.03.2022).

18. Новоселова, Э.В. Оптическая когерентная томография – перспективный метод дополнительной диагностики оптического неврита / Э. В. Новоселова, **К. С. Невмержицкая**, А. С. Шамкин. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы IV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических вузов России «За качественное образование», посвященные 100-летию со дня рождения ректора Свердловского государственного медицинского института, профессора Василия Николаевича Климова, Екатеринбург, 10–12 апреля 2019 года. – Екатеринбург: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. – С. 244-247. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42623877> (дата обращения 05.03.2022).

19. Nevmerzhitskaya, K. Clinical predictors of relapse in children with the first demyelinating event / **К. Nevmerzhitskaya**, L. Volkova, A. Sergeev. – DOI: 10.1177/1352458519868081. - Text : electronic // Multiple Sclerosis Journal. – 2019. – Vol.25(S2). – P.599-600. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458519868081> (access date: 05.03.2022).

20. Demyelinating diseases in childhood: Associations with monophasic course / **К. Nevmerzhitskaya**, A. Sergeev, S. Pavlova, M. Sergeeva. – DOI: 10.1016/J.JNS.2019.10.1237. - Text : electronic // Journal of the Neurological Sciences. – 2019. – Vol. 405S. – P.231-232. – URL: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(19\)31711-3/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(19)31711-3/fulltext) (access date: 05.03.2022).

21. Острый поперечный миелит у детей: оценка течения и исходов по результатам длительного наблюдения / **К. С. Невмержицкая**, Л. И. Волкова, Д. А. Суровцева, М. В. Сергеева. – DOI: 10.25694/URMJ.2019.13.18. - Текст : электронный // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 13(181). – С. 61-65. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41472060> (дата обращения 05.03.2022).

22. Радиологически изолированный синдром в педиатрической практике / **К. С. Невмержицкая**, Л. И. Волкова, В. А. Ковзель, И. В. Анненкова. - DOI: 10.25694/URMJ.2019.13.17. - Текст : электронный // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 13(181). – С. 57-60. - URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41472059> (дата обращения 05.03.2022).

23. Невмержицкая, К.С. Прогнозирование рецидива при демиелинизирующих заболеваниях у детей / **К. С. Невмержицкая**, Л. И. Волкова, М. В. Сергеева. – DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-6-57-62. - Текст : электронный // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20. - № 6. – С. 57-62. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48111524> (дата обращения 25.03.2022).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКФН – абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов
ДВП – диссеминация в пространстве
ДЗ – демиелинизирующее заболевание
ДИ – доверительный интервал
ИОН – идиопатический оптический неврит
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
ФЧ – фагоцитарное число
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
EDSS - Expanded Disability Status Scale
MOG - myelin-oligodendrocyte glycoprotein

Невмержицкая Кристина Сергеевна

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

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук