

© Коллектив авторов, 2004

*Н. В. Скрипченко, Я. Ю. Старшинов, Г. П. Иванова, Г. Ф. Железникова,
М. В. Иванова, А. П. Зинченко, В. В. Карасев, Т. Н. Трофимова*

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ РАССЕЯННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

НИИ детских инфекций МЗ РФ, С.-Петербург

В последние годы отмечается рост заболеваний, в основе которых лежит нарушение процессов миелинизации нервных волокон [2, 3, 5]. Значительное распространение в популяции демиелинизирующих очаговых поражений ЦНС, протекающих, как правило, с вовлечением в патологический процесс белого вещества, преимущественное поражение лиц молодого возраста с неуклонной тенденцией к «омоложению», непредсказуемость течения, высокая частота инвалидизации и воз-

возможность перехода в рассеянный склероз определяют их актуальность и являются причинами пристального внимания клиницистов-педиатров [1]. Рассеянные энцефаломиелиты (РЭМ) встречаются в любом возрасте, однако у детей чаще, чем у взрослых, что связывают с большей частотой у них инфекционных заболеваний и вакцинаций [4]. В подавляющем большинстве случаев РЭМ представляют собой многоочаговый процесс с одномоментным поражением ЦНС, чему клинически соответствует острое начало с выраженными обще-мозговыми проявлениями и обилием неврологических нарушений. Однако заболевание может ограничиваться и одним очагом поражения, в связи с чем изучение клинических особенностей и поиск обоснованных подходов к их диагностике является закономерным. Современные методы нейромиджа, такие, как МРТ, КТ, имеют высокую

диагностическую значимость в диагностике РЭМ, что признается всеми исследователями, но выявление лучевых маркеров демиелинизирующего процесса, их особенностей в зависимости от этиологии у детей и подростков практически не отработано. Так же как и отсутствует дифференцированный подход к лечению, традиционно включающий длительное назначение гормонов и симптоматических средств [6].

Целью данного исследования явилось выявление клиничко-лучевых вариантов течения и дифференцированной терапии РЭМ у детей и подростков.

В клинике нейроинфекций НИИДИ за период с 1998 по 2002 гг. под наблюдением находилось 20 детей и подростков с различными формами РЭМ в возрасте от 6 мес до 16 лет. Всем больным проводили клиничко-неврологический мониторинг во время пребывания в стационаре с последующим катamnестическим наблюдением в течение 1—4 лет.

Обязательным было проведение МРТ головного и/или спинного мозга по T1, T2 и FLAIR взвешенным последовательностям с введением, по показаниям для суждения об остроте воспалительного процесса, контрастного вещества — Омнискан — в разовой дозе 0,2 мл/кг и кратностью повторения исследования от 2 до 6 раз. Для уточнения этиологии заболевания проводили дифференцированно вирусологическое или бактериологическое и серологическое обследование.

Пик заболеваемости РЭМ, по нашим данным, отмечается в возрасте от 3 до 6 лет и от 12 до 16 лет (рис. 1). Следует отметить, что среди мальчиков РЭМ встречался в 2 раза чаще (13 мальчиков, 7 девочек). Характерным был этиологический полиморфизм заболевания (рис. 2). При этом этиологический фактор был установлен в 60% случаев. Преобладала вирусная природа РЭМ (до 75%) над бактериальной (25%). Среди вирусов наиболее часто встречались герпес-вирусы, такие, как вирус простого герпеса, варицелла-зостер, цитомега-

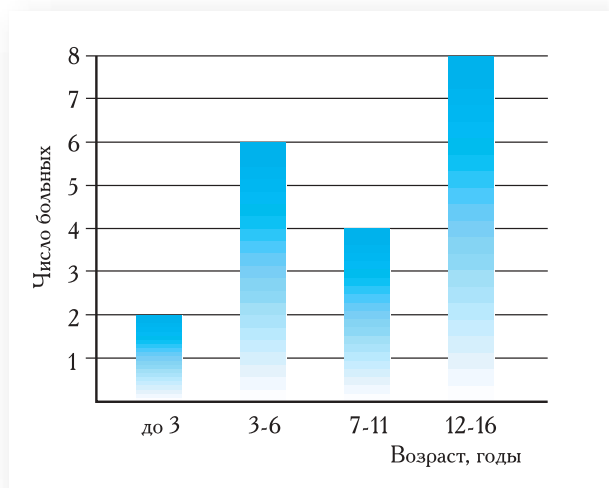


Рис. 1. Распределение наблюдаемых больных по возрасту.

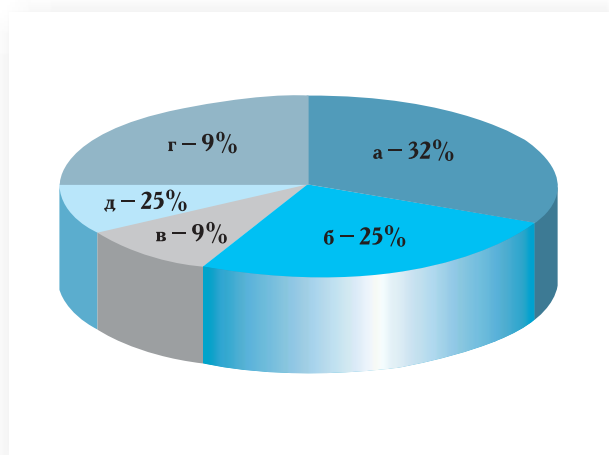


Рис. 2. Этиологическая структура рассеянных энцефаломиелитов у наблюдаемых больных. а — вирусы герпеса, б — вирус клещевого энцефалита, в — парвовирус В 19, г — вирус гриппа А, д — боррелии.

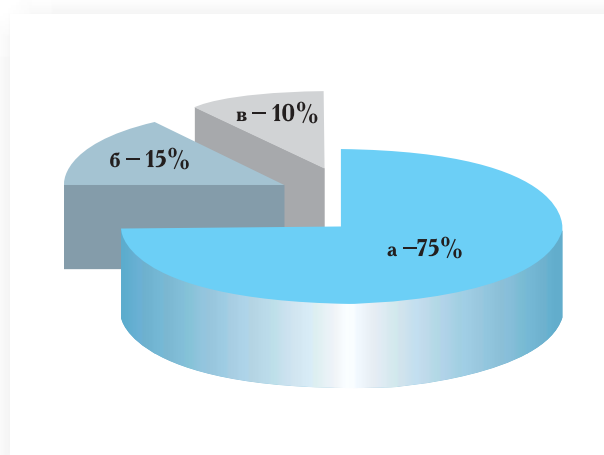


Рис. 3. Структура клинических форм рассеянных энцефаломиелитов у наблюдаемых больных. а — энцефалит, б — оптикоэнцефаломиелит, в — миелит.

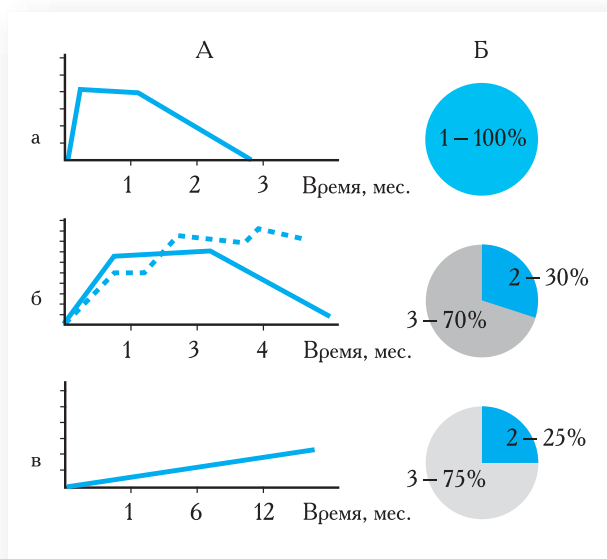


Рис. 4. Типы течения (А) и исходы (Б) рассеянных энцефаломиелитов у наблюдаемых больных. а — острое течение, б — подострое течение, в — хроническое течение, 1 — восстановление, 2 — умеренный дефицит, 3 — грубый дефицит; на рис. 4б: — монофазный тип, — мультифазный тип.

ловирус, герпес 6-го типа (до 32%), реже вирус клещевого энцефалита, парвовирус В19, вирус гриппа А. У 25% пациентов рассеянный демиелинизирующий процесс в ЦНС был вызван боррелиями. В 60% случаев развитию РЭМ предшествовала респираторная инфекция, в 10% — травмы, в 15% — стрессовая ситуация и в 15% — за 7—21 суток заболеванию предшествовала вакцинация АДС, АКДС, однако в дальнейшем у них была установлена интеркуррентная вирусная инфекция.

При анализе клинических проявлений в острый период РЭМ были выявлены различные формы заболевания. Так, в 75% случаев в патологический процесс вовлекалось вещество головного мозга и заболевание проявлялось в форме энцефалита, в 15% — головной, спинной мозг и зрительные нервы, то есть характерным был оптикоэнцефаломиелит. У 10% пациентов наблюдалось изолированное поражение спинного мозга в виде миелита (рис. 3).

На основании особенностей динамики клинических проявлений и изменений, выявляемых на МРТ, были установлены различные варианты течения инфекционного процесса. Так, у 50% детей отмечалось острое, у 30% — подострое и у 20% — хроническое течение РЭМ. Во всех случаях с острым течением заболевание имело монофазный тип развития с благоприятным исходом (рис. 4). Неврологические нарушения появлялись на фоне общеинфекционных симптомов (лихорадка, катаральный синдром) при выраженных в различной степени общемозговых явлениях. Период нараста-

ния очаговых симптомов не превышал 10 суток, после чего отмечался относительно короткий период стабилизации до 14 дней с последующим быстрым регрессом неврологической симптоматики и полным восстановлением в течение 3 месяцев. РЭМ с острым течением протекал преимущественно в форме энцефалита (или менингоэнцефалита): так, изолированное поражение головного мозга имело место у 70% детей, причем в половине случаев в воспалительный процесс также вовлекались и мозговые оболочки, а в 30% — отмечался миелит и оптикоэнцефаломиелит. Острый рассеянный энцефалит отмечался в 7 случаях. Заболевание преимущественно начиналось с подъема температуры тела до фебрильных цифр, выраженных общемозговых явлений в виде сильной головной боли, повторных рвот, нарушения сознания от сомноленции до комы. У половины пациентов отмечались однократные генерализованные тонико-клонические судороги. В ходе исследования установлено, что определяющими синдромами были синдром двигательных нарушений (спастические парезы и параличи), синдром атаксии и менингеальный синдром (см. таблицу). Нарастание неврологической симптоматики отмечалось от 4 до 10 суток. У 3 больных заболевание протекало по типу острого миелита (оптикоэнцефаломиелит). Отмечалось острое развитие неврологических нарушений на фоне фебрильной температуры тела и выраженных менингеальных явлений в виде смешанного тетрапареза, проводниковых расстройств всех видов чувствительности с нижнешейного/верхнегрудного уровня, корешкового синдрома в нижних конечностях и транзиторного учащения мочеиспускания. Типичным был «бурный» период нарастания, не превышающий 4 суток. У ребенка с оптикоэнцефаломиелитом отмечались также грубая атаксия смешанного сенситивно-мозжечкового типа и унилатеральное падение остроты зрения. Несмотря на тяжесть и острое начало во всех случаях острых РЭМ, в исходе отмечалось полное восстановление в течение 3 месяцев. Дальнейшее катамнестическое наблюдение также не выявило ни у одного ребенка отсроченных неврологических осложнений.

При подостром течении РЭМ заболевание протекало у $\frac{2}{3}$ детей в форме энцефалита и у $\frac{1}{3}$ — в виде оптикоэнцефаломиелита. Нами выявлены различные типы развития РЭМ: монофазный с неблагоприятным исходом и мультифазный (или волнообразный). Причем у подавляющего числа больных общеинфекционные и общемозговые симптомы в начале заболевания отсутствовали. Период нарастания очаговой неврологической симптоматики у всех пациентов был длительным, составляя в среднем около 3 недель. При монофазном развитии появление и последующее нарастание неврологических нарушений протекало непрерывно, тогда как при мультифазном — наблюдалось

чередование коротких периодов стабилизации с периодами быстрого нарастания новой неврологической симптоматики. Период обратного развития при подостром течении РЭМ был продолжительным и составлял в среднем 4 месяца.

Подострые рассеянные энцефалиты в 50% случаев имели мультифазный тип развития и протекали с 2—3 периодами ухудшения на протяжении 4—6 месяцев от начала заболевания, сопровождаясь появлением дополнительной и нарастанием имеющейся ранее очаговой неврологической симптоматики. Ведущими в структуре неврологических нарушений были парезы пирамидно-экстрапирамидного типа и псевдобульбарно-бульбарные нарушения. При монофазном развитии подострые рассеянные энцефалиты начинались внезапно с фокального эпилептического приступа на фоне нормальной температуры тела с появлением и нарастанием в дальнейшем корковых расстройств (апраксии, аграфии, анозагнозии, афазии), при отсутствии параличей и нарушения черепно-мозговой иннервации. Оптикоэнцефаломиелиты с подострым течением в отличие от энцефалитов имели

ряд особенностей: заболевание начиналось на фоне фебрильной лихорадки и выраженных общемозговых и менингеальных явлений. Дальнейшее развитие характеризовалось катастрофическим нарастанием грубой очаговой неврологической симптоматики (билатеральное падение остроты зрения, нижний спастический парапарез, нарушение функции тазовых органов по центральному типу, бульбарные расстройства). Регресс неврологических нарушений отмечался на протяжении полугода, причем в исходе у одного ребенка возникла стойкая инвалидизация, обусловленная спастическим нижним парапарезом. В целом исход при подостром течении РЭМ был существенно хуже, чем у детей с острым течением заболевания. Полного восстановления не наблюдалось ни у одного больного: умеренный неврологический дефицит (в виде пирамидно-мозжечковой недостаточности, церебрастении) отмечался лишь у $\frac{1}{3}$ пациентов, тогда как у подавляющего числа детей и подростков выявлялась выраженная резидуальная симптоматика. При катamnестическом наблюдении у $\frac{2}{3}$ детей сформировались симптоматическая эпилепсия с полиморфными (фокальными, вторично-генерализованными) приступами, гиперкинетический синдром.

Хроническое течение РЭМ имело место в 20% случаев. Заболевание у всех детей протекало в форме энцефалита. При этом характерным было очень медленное развитие симптомов заболевания, при котором невозможно было точно установить момент начала болезни. Общеинфекционные и общемозговые явления были нехарактерны, период нарастания отличался торпидностью с переходом в период относительной стабилизации, когда прогрессирование неврологических нарушений замедлялось, однако не прекращалось полностью. В структуре неврологических нарушений ведущими были гиперкинетические и акинетико-ригидные подкорковые расстройства, синдром грубой психической ретардации с распадом ранее приобретенных навыков и резистентная абсансная эпилепсия. Отмечавшийся у всех детей с хроническим течением тетрапарез отличался экстрапирамидным характером и был умеренным по выраженности, не определяя тяжесть состояния. Отличительной чертой хронического течения являлась по сути прогрессивность заболевания с формированием в исходе у 75% больных грубого полисиндромного неврологического дефицита и лишь у $\frac{1}{4}$ детей на фоне проведения длительной непрерывной терапии удалось добиться клинического улучшения.

В результате сопоставления характера течения заболевания и данных МРТ-исследования были установлены клинко-лучевые корреляции. Так, при остром течении заболевания изменения на МРТ характеризовались наличием очагов небольшого размера (до 1 см), отличающихся однород-

Таблица

Частота неврологических синдромов при различных вариантах течения РЭМ

Неврологические синдромы	Частота, %		
	острое течение (n=10)	подострое течение (n=6)	хроническое течение (n=4)
Парезы	80	80	100
Атаксия	50	50	100
Нарушения чувствительности	40	65	0
Нарушения функции тазовых органов	40	33	0
Менингеальный	80	33	0
Эпилептический	30	65	75
Гиперкинетический	10	65	75
Акинетико-ригидный	30	50	75
Неврит зрительных нервов	10	33	0
Глазодвигательных нарушений	30	33	0
Псевдобульбарно-бульбарный	10	50	50
Нарушения высшей нервной деятельности	20	65	100

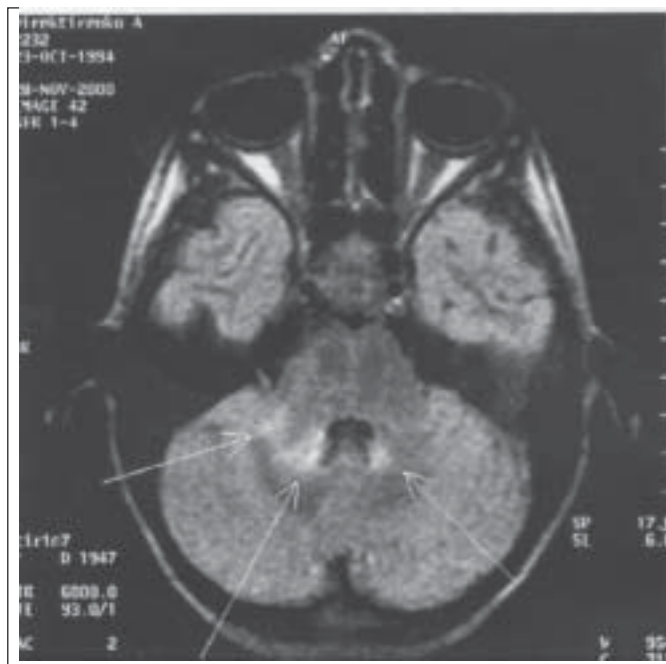


Рис. 5. МРТ головного мозга ребенка с острым рассеянным энцефаломиелитом.

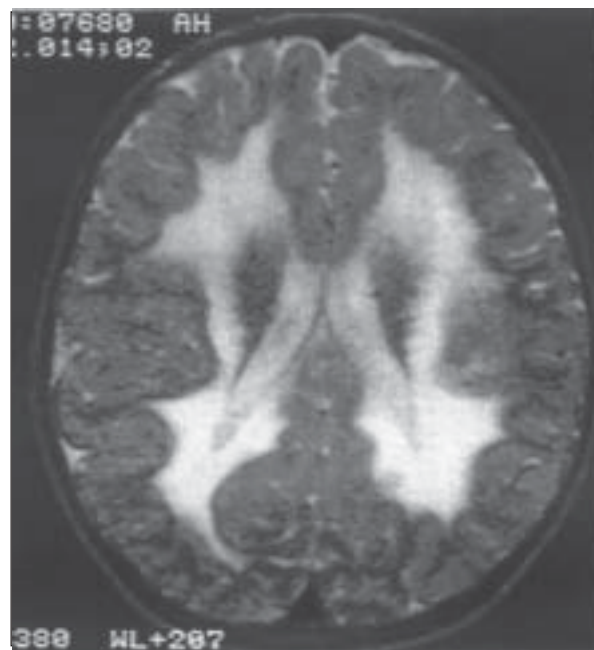


Рис. 7. МРТ головного мозга ребенка с хроническим рассеянным энцефаломиелитом.

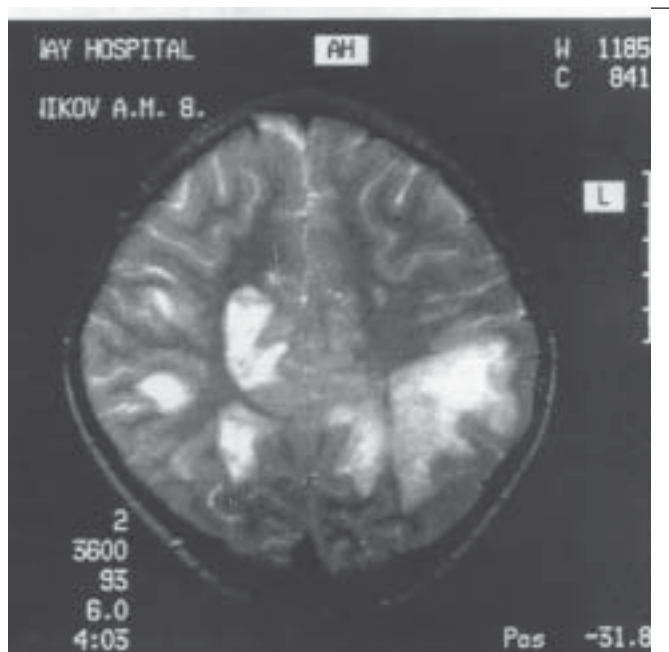


Рис. 6. МРТ головного мозга ребенка с подострым энцефаломиелитом.

ным, умеренным по интенсивности МР-сигналом, правильными округло-овоидными формами и расположенных обособленно (рис. 5). При динамическом МРТ-исследовании отмечалось их полное исчезновение в сроки, соответствовавшие клиническому восстановлению. Тогда как при подостром течении очаги патологического сигнала на МРТ имели большой размер (от 1 до 6 см) с неоднородным интенсивным МР-сигналом и неправильными

«глубообразными» формами, нередко сливающимися между собой (рис. 6). Особенностью МРТ-картины мультифазного типа развития РЭМ было появление в течение 6 месяцев от начала заболевания новых очагов, что совпадало с периодами выраженного клинического ухудшения. При МРТ-мониторинге полного исчезновения очаговых изменений не происходило, определялось лишь медленное уменьшение их размеров с замедлением темпов восстановления в динамике наблюдения.

При хроническом течении заболевания на МРТ выявлялись диффузные зоны патологически измененного сигнала как от белого вещества головного мозга, так и от подкорковых ядер (рис. 7). При МРТ-мониторинге изменения характеризовались в 75% случаев стабильностью с отсутствием положительной динамики, а в остальных наблюдениях — появлением положительной динамики МРТ-изменений только через 2 года от начала заболевания, что выражалось в уменьшении зоны патологического сигнала. Реакция очагов на введение контрастного вещества и тип перифокальных изменений (наличие или отсутствие отека, масс-эффект) не зависели от характера течения РЭМ. Так, очаги, накапливающие контраст, выявлялись как при остром, так и при подостром течении заболевания. При хроническом течении в ряде случаев также отмечался эффект постконтрастного усиления, при этом наблюдалось либо диффузное усиление сигнала от белого вещества головного мозга, либо избирательное накопление контраста в подкорковых ядрах.

Анализ ликвора при РЭМ у детей и подростков не выявил специфических изменений в зависимости от характера течения заболевания. В то же

время степень плеоцитоза и уровня белка в ликворе зависела от формы РЭМ: при изолированных энцефалитах показатели были минимальными — до 25 клеток в 1 мкл и до 0,4 г/л соответственно, тогда как при оптикоэнцефаломиелитах достигали соответственно 200 клеток в 1 мкл и до 1,1 г/л.

Анализ проведенных исследований показал, что особенности течения РЭМ зависят от этиологии. При заболеваниях, вызванных вирусом клещевого энцефалита, патогномичным было развитие рассеянного менингоэнцефалита с вовлечением в процесс мозговых оболочек с острым течением в 75% случаев и обнаружением на МРТ поражения ядер таламуса и внутренней капсулы. Очаговые изменения отличались быстрым обратным развитием с формированием в отдельных случаях мелких кист. Напротив, при герпетической этиологии отмечалось преобладание РЭМ с подострым и хроническим течением, протекавших в форме энцефалита без вовлечения мозговых оболочек с выявлением при МРТ-исследовании крупных очагов в белом веществе с тенденцией к слиянию, в ряде случаев — диффузным характером патологических изменений, исходом которых являлся глиоз. РЭМ боррелиозной этиологии протекали как с поражением головного, так и спинного мозга. При этом характер течения заболевания и исход патологических изменений на МРТ зависели от сроков назначения и адекватности проводимой этиотропной терапии. Представленные варианты течения РЭМ, вероятно, обусловлены как разной этиологией заболевания с преобладанием различных иммунопатогенетических механизмов, преморбидным фоном пациентов, так и несовершенством комплексной терапии.

Принимая во внимание скорость развития неврологической симптоматики, распространенность и степень вовлечения в патологический процесс нервных структур, течение заболевания отработаны различные варианты терапевтической тактики. При любом характере течения РЭМ обязательной является этиотропная терапия. При бактериальной этиологии целесообразно назначение цефалоспоринов 3-го поколения, ввиду их высокой проницаемости через гематоэнцефалический барьер, а при вирусной — противовирусных средств и препаратов интерферона. Основным методом патогенетической терапии острых и подострых РЭМ, протекающих без витальных нарушений, является плазмаферез за счет иммунокорректирующих и реологических эффектов, причем обоснованным является замена больших объемов (до $1/2$ объема циркулирующей плазмы) плазмы до 3 сеансов через 24—48 ч до стабилизации состояния. При прекращении нарастания неврологических нарушений от дальнейшего проведения плазмафереза следует воздержаться. При исходно тяжелом состоянии ребенка, быстром нарастании

неврологической симптоматики с развитием нарушений витальных функций целесообразно первоначальное назначение высоких (до 10 мг/кг/сут) доз глюкокортикоидов в течение 5—7 суток с последующим проведением плазмафереза. Затем эффективным является введение внутривенных иммуноглобулинов в дозе не менее 100 мг/кг до 3 инфузий. При стабилизации состояния всем больным показана гипербарическая оксигенация до 15 сеансов с давлением в 1 избыточную атмосферу с целью активации интратекального метаболизма. Параллельно применяют сосудистые препараты, ноотропы, нейровитамины длительностью до 3—4 месяцев. У больных с хроническим течением заболевания целесообразно применение поддерживающих доз глюкокортикоидов (до 5 мг преднизолона в сутки) длительностью до 6 месяцев, которые назначают на фоне применения иммуномодуляторов — препаратов интерферона и его индукторов, нейропротекторов и нейрометаболитов, а также последовательного проведения гипербарической оксигенации.

Таким образом, демиелинизирующие заболевания ЦНС составляют до 5% среди острой нейроинфекционной патологии у детей и подростков, причиной развития которых являются как вирусы (до 75%), так и бактерии (25%). РЭМ имеют различные клинические формы заболевания, отличающиеся топикой поражения, а также характеризуются разным характером течения, причем наиболее неблагоприятным является подострый мультифазный и хронический. В диагностике РЭМ имеет значение не только обнаружение рассеянных очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, но и оценка их формы, размеров, взаиморасположения, интенсивности МР-сигнала, что позволяет прогнозировать течение и исходы инфекционного процесса. Лечение РЭМ должно проводиться с учетом этиологии заболевания, скорости нарастания неврологических нарушений и характера течения патологического процесса путем дифференцированного применения этиотропных препаратов, гормонов, плазмафереза и внутривенных иммуноглобулинов, что позволяет оптимизировать саногенез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А. Н., Быкова О. В., Маслова О. И. // Рос. пед. журнал. — 2001. — № 1. — С. 26—30.
2. Гусев Е. И. Рассеянный склероз. — М., 1997.
3. Завалишин И. А. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. — М., 2000.
4. Зинченко А. П. Острые нейроинфекции у детей. — Л., 1986.
5. Хохлов А. П. Миелопатии и демиелинизирующие заболевания. — М., 1990.
6. Цукер М. Б. Клиническая невропатология детского возраста. — 3-е изд. — М., 1986.