ФЕДЕРАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Под редакцией В. И. ГУЗЕВОЙ

• ГЛАВА 37

ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТЫ У ДЕТЕЙ

УДК 616.8-053.2(035.3)
ББК 57.336.12я81
Ф32

Коллектив авторов

д.м.н., профессор Гузева В.И.; д.м.н., профессор Авакян Г.Н.; к.м.н. Артемьева С.Б.; к.м.н. Ассунца С.З., д.м.н., профессор Батышева Т.Т., д.м.н., профессор Белоусова Е.Д.; к.м.н. Бурсагова Б.И.; д.м.н., профессор Васильев В.В.; к.м.н. Вильниц А.А.; Владыкина Л.Н.; к.м.н. Влодавец Д.В.; к.м.н. Волков И.В.; д.м.н., профессор Гехт А.Б.; к.м.н. Горелик Е.Ю.; д.м.н. Грознова О.С.; д.м.н., доцент Гузева В.В.; д.м.н., доцент Гузева О.В.; д.м.н. Дегтярева М.Г.; к.м.н. Дорофеева М.Ю.; д.м.н., профессор Дьяконова Е.Н.; к.м.н. Евстафеева И.В.; д.б.н. Жеребцова В.А.; к.м.н. Заваденко А.Н.; д.м.н., профессор Заваденко Н.Н.; к.м.н. Змановская В.А.; д.м.н., профессор Зыков В.П.; д.м.н. Иванов Д.О., д.м.н. Иванова Г.П.; к.м.н. Иванова М.В.; к.м.н., доцент Ивашина Е.Н.; д.м.н., профессор Иова А.С; д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ Карлов В.А.; к.м.н. Комарова И.Б.; д.м.н., профессор Кузенкова Л.М.; к.м.н., доцент Кулагин А.Е.; д.м.н. Куренков А.Л.; к.м.н. Легонькова С.В.; к.м.н. Львова О.А.; к.м.н. Мамедьяров А.М.; д.м.н., профессор Медведев М.И.; к.м.н. Мелашенко Т.В.; д.м.н., профессор Мухин К.Ю.; к.м.н. Наздженова З.Г.; д.м.н., профессор, член-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С.; к.м.н. Нечаева Н.Л.; д.м.н., профессор Никитин С.С.; Охрим И.В.; д.м.н., профессор Пальчик А.Б.; к.м.н. Петренко Ю.В.; д.м.н., профессор Петрухин А.С.; к.м.н. Пивоварова А.М.; к.м.н., доцент Понятишин А.Е.; д.м.н. Попков Д.А.; д.м.н., профессор Семенова К.А., д.м.н., профессор Скоромец А.П.; к.м.н. Скрипченко Е.Ю.; д.м.н., профессор Скрипченко Н.В.; к.м.н. Софронова Г.И.; д.м.н., профессор Студеникин В.М.; к.м.н. Сулимов А.В.; к.м.н. Талабаев М.В.; к.м.н., доцент Федорова Л.А.; к.м.н. Харламов Д.А.; д.м.н., профессор Хачатрян В.А.; д.м.н., профессор Холин А.А.; д.м.н., профессор Чутко Л.С.; д.м.н., профессор Чухловина М.Л.; д.м.н., профессор Шабалов Н.П.; к.м.н. Шакарян А.К.; к.м.н., доцент Шалькевич Л.В.; к.м.н. Щугарева Л.М.; к.м.н. Юрьева Д.С.

Благодарю за помощь во всем и в подготовке к изданию этого руководства моего мужа, доктора технических наук, профессора Гузева Валентина Васильевича, и моих дочерей, неврологов, д.м.н. Гузеву Викторию Валентиновну и д.м.н. Гузеву Оксану Валентиновну.

Ф32 **Федеральное руководство по детской неврологии** / под редакцией профессора Гузевой В.И. – М: ООО «МК», 2016. – 656 с.: ил. — ISBN 978-5-91894-054-9

Агентство CIP РГБ

В данном руководстве приведены последние данные по этиологии, диагностике и лечению заболеваний нервной системы у детей. Особое внимание уделено требованиям доказательной медицины.

Руководство предназначено для неврологов, психиатров, педиатров, нейрохирургов, врачей общей практики, студентов старших курсов медицинских вузов и факультетов, а также для врачей, обучающихся в системе последипломной подготовки.

УДК 616.8-053.2(035.3)
ББК 57.336.12я81

ISBN 978-5-91894-054-9

© Коллектив авторов, 2016
© Оформление ООО «МК», 2016
© ООО «МК», 2016

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Издательство не несет ответственности за содержание авторского материала.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТЫ У ДЕТЕЙ

СКРИПЧЕНКО Н.В., ИВАНОВА Г.П., СКРИПЧЕНКО Е.Ю.

СОДЕРЖАНИЕ

37.1. Сокращения 513
37.2. Определение 513
37.3. МКБ-шифры 513
37.4. Эпидемиология 514
37.5. Этиология 514
37.6. Патогенез 516
37.7. Классификация 517
37.8. Клиника 518
37.9. Диагностика и дифференциальный диагноз 521
37.10. Прогноз 527
37.11. Терапия 527
Литература 530

37.1. СОКРАЩЕНИЯ

ВВЗ — варицелла-зостер вирус, *varicella zoster virus* (*WZ*)
ВГ-6 — вирус герпеса 6 типа, *human herpes virus 6 type* (*HHV-6*)
ВПГ — вирус простого герпеса 1–2 типа, *herpes simplex virus* (*HSV*)
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, *human immunodeficiency virus* (*HIV*)
ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр, *Epstein–Barr virus* (*EBV*)
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДЭМ — диссеминированный энцефаломиелит
КЭ — клещевой энцефалит
ЛЭ — лейкоэнцефалит
ЛЭМ — лейкоэнцефаломиелит
ЦНС — центральная нервная система
ПСПЭ — подострый склерозирующий панэнцефалит
РС — рассеянный склероз
ССВП — соматосенсорные вызванные потенциалы
ЦМВ — цитомегаловирус, *cytomegalovirus* (*CMV*)
B.b. — *B. burgdorferi s. l.*, боррелии бургдорфери
FLAIR-ИП — FLAIR-импульсная последовательность
JC virus — паповавирус, вызывающий мультифокальную лейкоэнцефалопатию
NAA — N-acetylaspartate, N-ацетиласпартат

37.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Диссеминированный энцефаломиелит (ДЭМ) — полиэтиологичное инфекционное заболевание ЦНС с многоочаговым поражением головного и/или спинного мозга вследствие церебрального васкулита.

37.3. МКБ-ШИФРЫ

Заболевание может классифицироваться в различных рубриках в зависимости от подтверждения этиологии и демиелинизации структур ЦНС, а также от особенностей клинической картины.

По МКБ могут быть использованы следующие разделы.

G04 Энцефалит, миелит и энцефаломиелит
G04.0 Острый диссеминированный энцефалит
G04.1 Бактериальный менингоэнцефалит и менингомиелит, не классифицируемый в др. рубриках
G04.8 Другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит
G04.9 Энцефалит, миелит или энцефаломиелит неуточненный
G36 Другая форма острой диссеминированной демиелинизации
G36.0 Оптиконевромиелит (болезнь Девика)
G36.1 Острый и подострый геморрагический лейкоэнцефалит (болезнь Харста)
G36.8 Другая уточненная форма острой диссеминированной демиелинизации

G36.9 Острая диссеминированная демиелинизация неуточненная
G37 Другие демиелинизирующие болезни центральной нервной системы
G37.0 Диффузный склероз (лейкоэнцефалит Шильдера)
G37.1 Центральная демиелинизация мозолистого тела
G 3 7.2 Центральный понтинный миелинолиз
G37.3 Острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни центральной нервной системы
G37.4 Подострый некротизирующий миелит
G37.5 Концентрический склероз (Бало)
G37.8 Другие уточненные демиелинизирующие болезни центральной нервной системы
G37.9 Демиелинизирующая болезнь центральной нервной системы неуточненная
P.S. При уточнении этиологии рекомендуется использовать рубрики
A00–B99 Некоторые инфекционные и паразитарные болезни, в том числе рубрику
A80–A89 Вирусные инфекции центральной нервной системы.

37.4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость ДЭМ, а также многие другие воспалительные демиелинизирующие заболевания ЦНС изучены мало. В США заболеваемость ДЭМ составляет 6–8 случаев на 100 000 населения в год. В РФ всеобщая регистрация ДЭМ не проводится. Известно, что частота диссеминированных форм демиелинизирующих заболеваний существенно больше, чем диффузных и одноочаговых, на которые приходится только от 5 до 10%. Так, о редкости такого заболевания, как ЛЭ Харста, свидетельствует тот факт, что, по данным Davies N.W., к 2006 г. в мире было описано всего 100 случаев. Известно, что до 70–80% всех случаев ДЭМ приходится на детский возраст, тогда как среди взрослого населения ДЭМ регистрируются в 10 раз реже (0,4–0,8 случаев на 100 тыс. населения) (Гусев Е.И., 2004; Скоромец А.А., Волков В.К., 2009; Тотолян Н.А, 2010; Garg K.L., 2003; Dale R.C., 2009).

Это факт отличает ДЭМ от рассеянного склероза, который преобладает среди взрослого населения, и на детский возраст приходится только 6–10%. Известно, что дети первого года жизни болеют ДЭМ значительно реже, чем дети старшего возраста, но описаны случаи ДЭМ и у детей первых 6 месяцев. Так, Taketani T. (2001) сообщает о случае ДЭМ у трехмесячной девочки. Известно, что наиболее часто заболевание наблюдается среди детей старше 7 лет (Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., 2011).

Нередко трудности в учете заболеваемости ДЭМ связаны с вопросами интерпретации и дифференциальной диагностики таких форм демиелинизации, как ЛЭ Харста, болезнь Девика, концентрический склероз Бало, болезнь Марбурга, которые в ряде случаев относят к вариантам рассеянного склероза. При уточнении этиологии ДЭМ заболевание учитывается в различных инфекционных рубриках (в частности болезнь Лайма, клещевой энцефалит, вирусные энцефалиты), что также не позволяет стандартизировать учет данного заболевания.

Имеются данные об увеличении заболеваемости, в частности ДЭМ, в периоды подъема респираторных вирусных инфекций (Гусев Е.И., 2004). Для многих демиелинизирующих заболеваний имеются гендерные и территориальные различия. Так, известно, что женщины и девочки чаще, чем лица мужского пола, болеют оптиконейромиелитом Девика, а также наблюдается более высокая частота регистрации данного заболевания в странах Азии и в Японии, чем в Европе.

37.5. ЭТИОЛОГИЯ

В этиологии с момента описания первых случаев заболевания до настоящего времени рассматриваются два причинно-значимых фактора: инфекция и вакцинация. При этом фактор вакцинации в последнее десятилетие утрачивает свое значение, тогда как значимость перенесенной инфекции становится основной. Частота различных инфекционных агентов в развитии ДЭМ определяется климатическими, территориально-экологическими, а также экономическими факторами и претерпевает существенные различия с течением времени.

В прошлом веке ДЭМ в основном были связаны с такими инфекциями, как корь, краснуха, ветряная оспа и скарлатина.

Доказательство влияния вирусов на демиелинизацию ЦНС было получено при патоморфологических исследованиях погибших детей в результате острого и хронического коревого и краснушного энцефалитов (Цукер М.Б., 1978; Лещинская Е.В., 1990).

По данным проф. Зинченко А.П. (1969–1973), большая часть случаев ДЭМ обусловлена вирусами бешенства, энтеро- и полиовирусами, вирусами варицелла-зостер (ВВЗ), клещевого энцефалита (КЭ), а также бактериальными агентами (спирохетами, стрептококками, стафилококками).

В настоящее время значимость вируса бешенства в этиологии ДЭМ значительно уменьшилась. Однако ряд инфекционных агентов по-прежнему сохраняют свою актуальность.

Так, на территории РФ большой удельный вес в структуре нейроинфекций принадлежит клещевому энцефалиту. При этом, если для «западного» штамма более характерны мезенхимально-ин-

фильтративные изменения и демиелинизация, или «глиетропность», то для «восточного» — преимущественное поражение нейронов, или «нейротропность» (Вотяков В.И., 1978; Шаповал А.Н., 1980; Зинченко А.П., 1986; Аммосов А.Д., 2006; Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В., 2004).

В современной литературе имеются публикации о ДЭМ, вызванных вирусом КЭ, а также близкими к нему по антигенной структуре вирусами (в частности вирусом Повассан) (Скрипченко Н.В. и др., 2009; Hicar M.D. et al., 2011).

Однако если заболеваемость КЭ сохраняется уже не одно десятилетие приблизительно на одном уровне на территории РФ, то заболеваемость такими инфекциями, как корь и краснуха, значительно меньше, чем в 80–90 гг. прошлого века (Тимченко В.Н., 2007; Иванова В.В., 2009).

В некоторых странах, где введена обязательная иммунизация против ветряной оспы, частично управляемой стала и эта инфекция. Это привело не только к сокращению заболеваемости, но и к снижению частоты неврологических осложнений, обусловленных этим вирусом.

Однако для РФ проблема, связанная с ветряной оспой, не утратила пока своей актуальности ввиду того, что вакцинация против ветряной оспы только начала вводиться в отдельных группах. Кроме того, ветряная оспа в течение последних лет характеризовалась высокими показателями заболеваемости на территории РФ среди детского населения.

Так, по данным Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу, удельный вес ветряной оспы в структуре воздушно-капельных инфекций (без учета гриппа и ОРВИ) составил в 2009–2012 годах более 90%.

Известно, что частота ДЭМ при ветряной оспе — 1 на 1000 случаев инфекции. В структуре ДЭМ и энцефалитов в СПб ВВЗ занимает ведущее место и составляет 20–32% (Иванова Г.П., 2012; Скрипченко Е.Ю., 2013).

В последние годы значительно возросла значимость вирусов герпеса в этиологии ДЭМ и ЛЭ. Известно, что для ВПГ наиболее типичным является некротический вариант поражения ЦНС (Протас И.И., 2000; Деконенко Е.П., 2000; Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В., 2004; Исаков В.А., 2006; Shoji H. et al., 2002; Hjalmarsson A. et al., 2007). Однако нередки заболевания, характеризующиеся демиелинизирующим процессом ЦНС, обусловленные ВПГ. Описаны случаи, обусловленные как острой, так и хронической герпетической инфекцией с синдромами нисходящего оптикоэнцефаломиелита или восходящего энцефаломиелита (Протас И.И., 2000; El Ouni F. et al., 2010).

Важное место в этиологии ДЭМ занимают вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и герпес 6 типа (ВГ-6 типа) (Isaacson E. et al., 2006; Afenjar A. et al., 2007; Phowthongkum P. et al., 2007; Biebl A. et al., 2009; Carlo P. Di. et al., 2011).

По данным Ивановой Г.П. (2012), среди пациентов с хроническим течением ДЭМ в 83% имеет место смешанная инфекция ВЭБ и ВГ-6 типа. Отдельные сообщения свидетельствуют о роли ВГ-6 типа в развитии концентрического склероза Бало, а также ВЭБ в развитии геморрагического ЛЭ Харста (Pohl D., 2005; Befort P. Et al., 2010).

Рост заболеваемости ВИЧ привел к увеличению значимости как самого вируса иммунодефицита, так и инфекционных агентов, с ним ассоциированных. Так, на фоне роста ВИЧ-инфекции в мире возросла частота JCV вируса в этиологии демиелинизации (White M.K. et al., 2011). Поражение белого вещества ЦНС также вызывают энтеровирусы (Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., 2012; Agin H. et al., 2010).

В течение нескольких десятилетий обсуждается роль респираторной группы вирусов в развитии ЛЭ и ДЭМ. Случаи заболевания ДЭМ описаны при гриппе, парагриппе, аденовирусной и респираторно-синтициальной инфекциях. Существуют данные о значении вируса гриппа (H1N1) в развитии геморрагического ЛЭ Харста (Murthy J.M., 2002; Fugate J.E. et al., 2010; Befort P. et al. 2010).

В целом доля вирусной этиологии в развитии ДЭМ составляет 75–85%, тогда как на бактериальные агенты приходится только 10–15%.

Наибольшую значимость среди бактериальных возбудителей ДЭМ имеет *Borrelia burgdorferi* (В.в), что связано как с высокими показателями заболеваемости на территории РФ, в Европе и США, так и с антигенными характеристиками и свойствами этих бактерий.

При нейроборрелиозе может наблюдаться как диффузная, так и многоочаговая демиелинизация структур ЦНС (Лобзин С.В., 1997; Иванова Г.П., 1999; Скрипченко Н.В, Балинова А.А., 2013; Topakian R. et al., 2008), а также изолированное развитие ретробульбарного неврита (Sibony P. et al., 2005; Blanc F. et al., 2011).

Среди других спирохет, способных вызывать развитие ЛЭ, известна роль Treponema pallidum (Зинченко А.П., 1973; Blatz R. et al., 2005).

Этиологическими агентами ДЭМ также могут быть лептоспиры (*Leptospira spp.*) (Alonso-Valle H., et al., 2001) и листерии (*Listeria monocytogenes*) (den Hertog M.H. et al., 2007), а также стрептококковая инфекция (Зинченко А.П., 1973; Dale R.C., 2001; Jorens P. et al., 2000).

Описаны случаи ЛЭ и ДЭМ при риккетсиозах, туберкулезе и микоплазменной инфекции (Vianello F. et al., 2008; Masoodi I. et al., 2010).

Среди бактериальных агентов в развитии ДЭМ в последние годы возросло значение хла-

мидийной инфекции (Михайленко А.А., 1997; Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., 2010; Heick A, Skriver E., 2000; Ikejima H., 2006).

В развитии ДЭМ по-прежнему обсуждается значение вакцинации. При применении живых вакцин возникновение ДЭМ связывают с нейровирулентным действием аттенуированного вакцинального штамма вируса в условиях измененной реактивности макроорганизма. Однако частота данного осложнения составляет в настоящее время 1–2 случая на 1 млн. вакцинированных, что значительно меньше, чем после перенесенных заболеваний. При этом частота всех поствакцинальных осложнений имеет тенденцию к постоянному снижению, что связано с разработкой современных методов производства вакцин и схем их введения (Таточенко В.К., 2009; Харит С.М., 2010).

Все сказанное свидетельствует, что ДЭМ может иметь различную инфекционную этиологию, что требует ее верификации в каждом конкретном случае.

37.6. ПАТОГЕНЕЗ

Иммунологические аспекты

В патогенезе ДЭМ, кроме инфекционных факторов, также рассматриваются аутоиммунные механизмы, которые реализуются через аутосенсибилизированные Т-лимфоциты и аутоантитела к белкам мозговой ткани.

Существует мнение, согласно которому Т-лимфоциты инициируют дисфункцию ГЭБ, в то время как аутоантитела к поверхностным антигенам миелина необходимы для демиелинизации.

Немаловажное значение в развитии аутоиммунных процессов имеют механизмы мимикрии и персистенции вирусных и бактериальных агентов с периодически развивающейся реактивацией. Считается, что мимикрия может возникать при первичной инфекции, но чаще реализуется при реактивации хронической, ввиду приобретения инфицированными клетками эпитопов, сходных с антигенами мозга.

Кроме того, ряд возбудителей имеют антигенные детерминанты, близкие по структуре с антигенами человека. Эти механизмы описаны при нейроборрелиозе, при ЦМВ, ВЭБ, ВВЗ и некоторых других инфекциях ЦНС (Logigian E. et al., 1990; Halperin J.J., 2000; Rupprecht T.A. et al., 2008; Lunemann J.D. et al., 2008; Lehmann H.C. et al., 2010).

В иммунопатогенезе ДЭМ важную роль отводят дисбалансу противо- и провоспалительных цитокинов, которые продуцируются астроцитами, микроглией и клетками иммунной системы. Дисбаланс продукции таких цитокинов, как ИФН-γ, ИФН-α, ИЛ-2, ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-10, приводит к неадекватному иммунному ответу на инфекцию и определяет развитие острого затяжного и хронического течения заболевания (Железникова Г.Ф., 2012).

Одной из причин данного дисбаланса может быть дисрегуляция иммунной системы в результате изменения презентации интерлейкиновых рецепторов в патогенетически значимых отделах мозга (Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., 2010).

Причиной демиелинизации может быть поражение олигодендроцитов в результате их инфицирования различными агентами. Так, доказано, что ВГ-6 типа, ВЭБ, JCV, B.b., хламидии могут длительно персистировать в олигодендроцитах, вызывая их повреждение и нарушение продукции миелина.

Наследственные факторы

В развитии ДЭМ в последние годы рассматривается генетическая теория наследственной предрасположенности. Так, проведенные исследования типирования гена DRB1 комплекса HLA II у 38 детей с ДЭМ позволили авторам установить, что на территории РФ это заболевание ассоциировано с аллелями DR1* 01 DR1* 017 (03) (Idrisova Zh.R. et al., 2003).

Предполагается, что наследственная предрасположенность реализуется в отношении иммунного ответа.

Согласно современным генетическим представлениям подверженность индивидов мультифакториальным заболеваниям определяется сочетанием вариантов генов, отдельные эффекты которых в отношении данной патологии могут быть невелики. Большое значение имеет определенный набор аллелей генов главного комплекса гистосовместимости, располагающегося на 6-й хромосоме.

Наряду с системой HLA генетический контроль иммунного ответа определяют гены цитокинов — растворимых регуляторных факторов. Обсуждается полиморфизм генов цитокинов в развитии различных вариантов ДЭМ, скорости прогрессирования, интенсивности воспалительных реакций и других важных характеристик. В качестве генов предрасположенности к развитию демиелинизирующих заболеваний рассматриваются гены, ответственные за иммунный ответ; гены миелина; гены, отвечающие за ремиелинизацию и апоптоз.

Эндокринные факторы

В патогенезе ДЭМ немаловажное значение имеют эндокринные нарушения. О взаимодействии иммунной и эндокринной систем свидетельствует тот факт, что влияние гормонов на иммунную систему опосредуется через множество рецепторов, имеющих специфичность для каждого из гормонов и представленных на клетках иммунной системы. Адекватный иммунный

ответ обеспечивается определенным «нормальным» гормональным гомеостазом, и любые его изменения приводят, соответственно, к нарушению иммунологической реактивности, а также к формированию аутоиммунных заболеваний. Считается, что половые гормоны могут по-разному влиять на клетки иммунной системы, вызывая превалирование одного иммунного ответа и угнетение другого (Татарчук Т.Ф., 2003; Генри М. Кроненберг и др., 2010).

Кроме того, известна взаимосвязь частоты различных аутоиммунных процессов с изменением продукции половых гормонов и беременностью (El-Etr M. et al., 2005; Tomassini V., Pozzilli C., 2009; Nicot A., 2009).

Половые гормоны, вырабатываемые в организме человека, взаимосвязаны между собой. Так, прогестерон синтезируется яичниками у женщин и корой надпочечников у обоих полов. По химическому строению является стероидным гормоном, предшественником в биосинтезе глюкокортикоидов, активизирует глюкокортикоидные рецепторы и оказывает глюкокортикоидоподобное действие, включая противовоспалительный эффект, может стимулировать Th1 иммунный ответ.

Считается, что воздействие прогестерона на иммунную систему возможно при условии определенного достаточного уровня эстрогенов. Продукция таких половых гормонов, как эстрогены, прогестерон и тестостерон, опосредуется через влияние гормонов гипофиза ФСГ и ЛГ.

Известно, что течение ДЭМ нередко определяется возрастом заболевшего и имеет более высокий риск развития трансформации в РС среди детей старше 11 лет, а особенно в группе от 15 до 17 лет. Кроме того, показана зависимость частоты развития РС у детей с ДЭМ в случаях наличия низкой продукции прогестерона и дисбаланса других половых гормонов (эстрадиола, ФСГ, ЛГ и тестостерона) (Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др., 2012).

Васкулиты в патогенезе ДЭМ

В мозговой ткани на протяжении всей жизни человека отмечается интенсивный метаболизм, требующий адекватного энергетического обеспечения, который может поддерживаться только при соответствующем уровне микроциркуляции и оксигенации. При дефиците кислорода (гипоксия мозга) и/или нарушении мозгового кровообращения (церебральные васкулиты) синтез миелина прекращается, а синтезированный миелин подвергается разрушению.

Патогенетические механизмы развития васкулитов гетерогенны и зависят как от тяжести основного заболевания, особенностей иммунного реагирования, так и от генетически обусловленных факторов (Титов В.Н., 2009).

В связи с преимущественно гематогенным путем распространения возбудителей повреждение сосудистого русла при инфекционных заболеваниях — практически обязательный компонент патогенеза. О вовлечении сосудов при ДЭМ свидетельствует факт накопления контраста в очагах при развитии очаговой симптоматики.

При ДЭМ с накоплением в кровеносном русле антигена возникает взаимодействие по типу реакции антиген-антитело. Эта реакция развивается на эндотелии внутренних стенок артериол, капилляров, венул, в результате чего возникает нарушение его функций.

Поврежденные эндотелиальные клетки попадают в кровеносное русло, начинают усиливать процесс тромбообразования, вследствие того, что истощается их антитромботический потенциал, возникает агрегация тромбоцитов, продукция тромбина и повышается свертывание крови (Зербино Д.Д., 1977; Головченко Ю.И., 2008).

В повреждении сосудов при васкулитах могут также участвовать цитотоксические Т-лимфоциты, антитела к эндотелию и другим структурным элементам сосудистой стенки, иммунные комплексы и комплемент. Потребление комплемента может резко возрастать при разных видах патологии, связанных с усиленным образованием иммунных комплексов при хронических инфекциях и иммунопатологических состояниях (Фрейдлин И.С, 2000; Железникова Г.Ф., 2011). Некоторые фракции комплемента принимают участие в освобождении гистамина из тучных клеток, хемотаксисе фагоцитов, сокращении гладких мышц и нарушении проницаемости сосудов.

О значимости процессов тромбообразования и эндотелиальной дисфункции при нейроинфекциях свидетельствуют научные исследования последних лет.

У пациентов с ДЭМ и ЛЭ в большинстве случаев также имеет место повышение содержания Д-димера и циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови. При этом максимальные значения выявлены у пациентов с острым течением, а при обострении заболевания отмечается повышение в крови данных показателей и снижение их в период ремиссии (Скрипченко Н.В., Егорова Е.С., 2011; Иванова Г.П., 2012).

37.7. КЛАССИФИКАЦИЯ

В практической работе можно применять следующую классификацию ДЭМ.

I. По этиологии

а) Вирусные.

Herpesviridae (HSV, WZ, EBV, CMV, virus herpes 6, 7 type), *Flaviviridae* (tick born encephalitis virus, Powassan, Japanese encephalitis, West Nile, St. Louis virus, Murray Valley encephalitis virus), *Togaviridae* (rubella virus, Easten equine encephalitis, Westen equine encephalis, Venesuelan equine encephalitis

virus), /Ycorwflfv/n/5(rionpolioenterovirusis), *Parvoviridae*: PV19, *Orthomyxoviridae*: influenza virus, *Adenoviridae*: adenovirus, *Paramyxoviridae*: measles virus, mumps virus, Nipah virus, Hendra virus, *Rabdoviridae*: rabies virus; *Retroviridae*: HIV, *Papovaviridae*: JC virus, *Reoviridae*: RS-virus.

б) Бактериальные.

Borrelia burdgorferi s.L, Mycobacterium tuberculosis, Streptococci «A», Mycoplasma, Bartonella henselae, Chlamydia, Brucella melitensis, Treponema pallidum, Leptospira, Tropherima whipplei, Rickettsia rickettsii, Coxiella burnetti, Erlichia chaffeensis, Anaplasma phagocytophilum.

в) Смешанные.

II. По течению, темпу развития и длительности нарастания неврологической симптоматики:

- сверхострые — нарастание симптомов в течение нескольких часов;
- острые — до 2 недель (чаще 3–5 дней);
- затяжные — от 2 недель до 3–4 месяцев;
- хронические — более 6 месяцев.

Острые и сверхострые в зарубежной литературе классифицируются как «острый диссеминированный энцефаломиелит» (ОДЭМ). Затяжные и хронические — как мультифазные или возвратные варианты. Мультифазные характеризуются развитием повторных обострений заболевания с появлением новой клинической картины. При возвратном ДЭМ после полного или частичного регресса симптомов вновь отмечается развитие той же симптоматики.

III. По вовлечению отделов нервной системы: энцефалиты, энцефаломиелиты, оптикоэнцефалиты, оптикоэнцефаломиелиты, энцефаломиелополирадикулоневриты.

IV. По морфоструктурным параметрам.

Лейкоэнцефаломиелиты и лейкоэнцефалиты — при преимущественной локализации очагов в белом веществе. Полиэнцефаломиелиты и полиоэнцефалиты — при преимущественной локализации очагов в сером веществе (кора и подкорковые ганглии).

V. По тяжести: среднетяжелые, тяжелые, крайне тяжелые.

VI. По морфоструктурным особенностям: воспалительные, демиелинизирующие, геморрагические.

VII. По исходам: выздоровление без неврологического дефицита; выздоровление с очаговым неврологическим дефицитом; с когнитивным дефицитом, с эпилепсией, развитие рассеянного склероза.

37.8. КЛИНИКА

Клиника ДЭМ определяется локализацией очаговых изменений в структурах ЦНС, а также преимущественной заинтересованностью белого или сочетанием серого и белого вещества, характером течения и возрастом пациентов.

ДЭМ в 55–68% случаев может сопровождаться общеинфекционной симптоматикой фебрильного и субфебрильного характера. Температура может предшествовать появлению очаговых симптомов за несколько дней или недель. Неврологическая симптоматика наблюдается и на фоне лихорадки.

Чем острее заболевание, тем частота и продолжительность температурной реакции выражена больше.

При хроническом ДЭМ температурная реакция, как правило, непродолжительная, чаще в течение 1–3 суток, субфебрильного характера.

Внецеребральные симптомы наблюдаются у 40–52% детей и характеризуются катаральными проявлениями, экзантемами (энантемами), лимфаденопатиями и другими симптомами инфекционного процесса.

В ⅓ случаев «провокаторами» манифестации ДЭМ служат стрессовые ситуации.

Тяжесть неврологической симптоматики у детей с ДЭМ оценивается по шкале функциональных систем (FS) Дж. Курцке (1983) и расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale), как и пациентов с РС. В оценку включаются пирамидная и мозжечковая системы, функция зрения, функция черепно-мозговых нервов, чувствительность, функция мочевого пузыря и кишечника, когнитивная функция и ходьба — от 1,0 до 9,5 баллов.

До 2,5 баллов оценивается легкая степень нарушений, от 3,0 до 5,5 — средне-тяжелая, а при EDSS более 6,0 — тяжелая степень нарушений.

При диагностике 6,0 баллов и более пациенты не могут самостоятельно передвигаться без поддержки.

В большинстве случаев ДЭМ характеризуются преимущественным или изолированным поражением белого вещества ЦНС, в 10–17% случаев протекают со значительным вовлечением коры и подкорковых структур.

При ДЭМ, протекающих с поражением белого вещества, могут диагностироваться следующие синдромы: ЛЭ, ЛЭМ, оптикоэнцефаломиелиты и оптикоэнцефалиты.

В клинической картине данных синдромов наиболее часты мозжечковые и пирамидные нарушения (90–92%), расстройства поверхностной чувствительности, а также нарушения функции краниальных нервов, среди которых превалируют поражения 3, 4, 6 краниальных нервов.

Нарушения глубокой чувствительности наблюдаются реже и чаще ассоциированы с более тяжелым течением ДЭМ. Большинство клинических симптомов коррелирует с локализацией изменений в ЦНС, выявленных на МРТ, но 30% очаговых изменений клинически не манифестны.

Ретробульбарный неврит чаще наблюдается у пациентов с хроническим и затяжным течением ДЭМ и редко при остром течении.

При ретробульбарном неврите пациенты с ДЭМ жалуются на болезненность при движении глазными яблоками, резкое и, как правило, достаточно выраженное нарушение зрения на один глаз, появление скотом и расстройство цветового восприятия.

Для подтверждения диагноза необходим осмотр офтальмолога и исследование зрительных вызванных потенциалов.

При ДЭМ, протекающих с преимущественным или изолированным поражением белого вещества, нарушение сознания и судорожный синдром наблюдаются только в 5–8% случаев. Нарушения высших корковых функций, такие как моторная и сенсорная афазия, апраксия, аграфия, встречаются в 9–11% случаев при ДЭМ.

Менингеальный синдром при ДЭМ встречается у 50–65% больных и доминирует при остром течении заболевания. У 30–40% детей при отсутствии менингеальной симптоматики наблюдаются воспалительные изменения в ЦСЖ. В большинстве случаев повторные обострения имеют большую тяжесть и чаще оставляют в исходе дефицит, чем первичное обострение. При ДЭМ клинические проявления со стороны головного мозга, как правило, доминируют.

Острое течение ДЭМ характеризуется достаточно быстрым нарастанием неврологических симптомов в среднем в течение 2–4 суток с последующей стабилизацией на протяжении 4–6 дней и дальнейшим регрессом симптомов в течение 3–5 месяцев. При остром течении у пациентов наиболее часто встречается изолированное поражение структур головного мозга.

Исход острого течения — выздоровление без неврологического дефицита в 70–80% случаев.

При затяжном течении ДЭМ период нарастания симптомов длится в среднем 3–4 месяца, период регресса — от 6 до 12 месяцев. У 87% детей бывают повторные обострения, чаще через 1–2 месяца после первого эпизода болезни. Почти в половине случаев отсутствуют общеинфекционные и общемозговые симптомы.

При затяжном течении поражение спинного мозга наблюдалось чаще (56%) по сравнению с острым течением. У 85% детей с затяжным течением в исходе наблюдается развитие дефицита до 2,5 баллов по шкале EDSS. Тяжелый дефицит отмечается в 2-3% случаев и обычно связан с локализацией очагов в области моста. Установлено, что длительность регресса симптомов коррелирует со степенью демиелинизации в очагах ($r = 0,62$).

При хроническом ДЭМ нарастание неврологической симптоматики наблюдалось более 6 месяцев, в среднем составляло 9–12 месяцев.

Нередко пациенты с хроническим течением первоначально имеют «стертую» клиническую картину в дебюте в виде нечеткости изображения, расстройств чувствительности и координации, которые могут регрессировать без терапии.

Наиболее часты оптикоэнцефаломиелит и оптикоэнцефалит (до 80%). Нередки при хроническом ДЭМ легкие когнитивные нарушения в виде снижения внимания и памяти.

При хроническом ДЭМ наблюдается сочетание церебральных симптомов с поражением зрительных нервов. При хроническом течении в 45% может развиться рассеянный склероз. Полное выздоровление наблюдается крайне редко и не превышает 5–6%. У половины пациентов наблюдается частичный регресс симптомов с развитием клинической и рентгенографической ремиссии различной продолжительности.

Особенность ДЭМ с поражением коры и подкорковых ганглиев со значительным вовлечением серого вещества головного мозга — нарушения сознания, чаще до уровня сопор-кома, эпилептические приступы. Клинически данный вариант ДЭМ не отличим от обычного вирусного энцефалита.

Среди большой группы недифференцированных ДЭМ существуют формы, имеющие характерные клинические и лабораторные особенности.

Первое упоминание о ДЭМ принадлежит Albutt D. (1868), обратившему внимание на заболевания, протекающие с сочетанным поражением зрительных нервов и спинного мозга. В 1894 г. Devic A. выделил это заболевание в отдельную нозологическую форму, получившую название «острый рассеянный энцефаломиелит».

В настоящее время оптикомиелит Девика (синонимы — оптиконейромиелит Девика, болезнь Девика) рассматривается как «азиатский» вариант демиелинизации ЦНС, поскольку наиболее часто встречается в странах Юго-Восточной Азии, особенно в Японии, среди женского населения (Wingerchuk D.M., 2005).

В последние годы получены данные о специфическом лабораторном маркере этого заболевания — антителах к аквапорину-4 в сыворотке крови. Потеря белка аквапорина-4 определяется и в пораженных участках мозга у погибших пациентов с оптикомиелитом Девика (Matsuoka T., 2010).

По данным Wingerchuk D.M. (2005), к абсолютным критериям диагностики оптиконейромиелита Девика относятся оптический неврит, обычно двустороннего характера, а также поперечный миелит.

Особенность оптикомиелита Девика — поражение зрительных нервов и спинного мозга при отсутствии и незначительном вовлечении в патологический процесс головного мозга. Для заболе-

вания характерны ретробульбарный неврит и миелит на уровне шейного отдела спинного мозга.

На МРТ очаги демиелинизации располагаются в спинном и в головном мозге, а в отдельных случаях только в спинном мозге (Завалишин И.А, 2002; Яхно Н.Н., 2008; Legido A. et al., 2006).

Оптикомиелит Девика встречается у детей, но чаще у взрослых в возрасте от 20 до 40 лет и может иметь как острое, так и затяжное (рецидивирующее) течение (Spalice A. et al., 2010). Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный как в отношении восстановления зрения, так и в отношении парезов.

Существуют данные, что в 80% случаев оптикомиелит Девика сопровождается воспалительными изменениями со стороны слюнных желез, что позволяет предположить роль инфекционного фактора в его развитии (Javed A., 2008).

Крайне редко ДЭМ может протекать в виде концентрического склероза Бало (синонимы заболевания: болезнь Бало, концентрический склероз, лейкоэнцефалит Бало, энцефалит периаксиальный концентрический).

Заболевание получило название по имени венгерского патоморфолога Balo J., который в 1928 г. описал заболевание с необычно быстрым фатальным течением: оно началось с афазии и правосторонней гемиплегии, а затем присоединился ретробульбарный неврит. В последующем данное заболевание описывали многие авторы, хотя оно и считается достаточно редким.

Концентрический склероз Бало обычно встречается в возрасте от 20 до 50 лет, у детей — редко, отличается острым появлением неврологической симптоматики, развивающейся после общеинфекционных симптомов. Описаны случаи склероза Бало, начинающегося с гемианопсии и афазии (Pohl D., 2005). Наиболее характерная особенность МРТ картины данного заболевания — очаг с несколькими концентрическими кольцами. В ЦСЖ может определяться небольшой лимфоцитарный плеоцитоз при нормальном уровне белка, отсутствуют характерные для РС олигоклональные IgG (Sorensen P.S., 2007). Течение заболевания достаточно быстрое и заканчивается летально через несколько месяцев.

Есть патоморфологические исследования, которые сближают данное заболевание с оптикомиелитом Девика. Так, Matsuoka T. в 2010 г. выявил потерю белка аквапорина-4 в пораженных участках мозга не только у пациентов с оптикомиелитом Девика, но и у больных с концентрическим склерозом Бало.

Другая клиническая форма ДЭМ — «лейкоэнцефалит Харста» (синонимы: острый и подострый геморрагический лейкоэнцефалит Харста, болезнь Харста, острый некротический геморрагический энцефаломиелит). Случаи заболевания впервые описаны Hurst E.W. в 1941 г. у двух взрослых пациентов, у которых после респираторного заболевания развилась общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика: головная боль, судороги, афазия, гемипарезы, кома. Один больной умер через 2 суток от начала заболевания, другой — через 7 дней.

Заболевание протекает с повышением температуры, нарушением сознания, менингеальной симптоматикой, судорогами и парезами и клинически не имеет отличий от энцефалита (Kurul S. et al., 2003).

Патоморфологическая картина при данном заболевании характеризуется диффузным некротизирующим ангиитом с вовлечением артериол, венул и капилляров, с множественными кровоизлияниями и некрозами белого вещества.

Болезнь Марбурга схожа по клинической картине, но отличается по патоморфологическим данным с ЛЭ Харста. Впервые Marburg O.J. в 1906 г. описал случаи заболевания «острого рассеянного энцефаломиелита» в виде эпидемических вспышек, что свидетельствовало в пользу их инфекционной этиологии.

Болезнь Марбурга имеет длительность от нескольких недель до нескольких месяцев (Зинченко А.П., 1973). Неврологические нарушения при болезни Марбурга характеризуются преимущественным поражением ствола мозга с выраженными двигательными расстройствами (тетраплегией, гемиплегией), бульбарным синдромом (дисфонией, дисфагией, дизартрией), глазодвигательными нарушениями (диплопией, парезами взора). В процесс вовлекаются полушария и спинной мозг (Завалишин И.А., Головкин В.И., 2000; Гусев Е.И. и др., 2004; Яхно Н.Н., 2008; Марко Мументалер, Хейнрих Маттле, 2008).

У больных наблюдается снижение когнитивных функций, страдает острота зрения, развиваются различные виды афазии. Впоследствии возникает нарушение сознания вплоть до комы, и заболевание заканчивается летально в течение нескольких месяцев или года от начала первых симптомов. В ряде случаев после острого периода возникает в последующем типичное ремитирующее течение РС (Завалишин И.А., Головкин В.И., 2000).

На МРТ головного мозга очаговые изменения, локализующиеся в белом веществе, имеют большие размеры. Очаги демиелинизации в ЦНС сопровождаются выраженной инфильтрацией макрофагами, некрозом и быстрым развитием дегенерации аксонов.

В настоящее время диагноз болезни Марбурга может быть установлен при жизни на основании клиники и МРТ.

Другой вариант ДЭМ — ЛЭ Шильдера. Заболевание впервые описано американским неврологом и психиатром Shilder P.E. в 1912 г.

Чаще симптомы при ЛЭ Шильдера развиваются постепенно, однако дебют может быть и острым (Гузева В.И., Чухловина М.Л., 2003; Afifi A.K. et al., 2001; Fernandez-Jaen A. et al., 2001). Описаны редкие фульминантные случаи ЛЭ Шильдера (Poppe M. et al., 2001).

Заболевание может иметь как монофазное, так и рецидивирующее течение (Spalice A. et al., 2010). Характерны афазия, судорожный синдром, прогрессирующие изменения личности с присоединением очаговых неврологических симптомов.

При поражении ствола развиваются симптомы вовлечения глазодвигательных, лицевых, зрительных нервов, а также атаксия и гемипарезы.

Заболевание развивается чаще у детей в возрасте от 2 до 14 лет, но может встречаться у взрослых и обычно заканчивается летально (Spalice A. et al., 2010).

На МРТ участки демиелинизации располагаются в белом веществе больших полушарий, реже — в стволе, мозжечке и в спинном мозге. Характерно диффузное снижение плотности белого вещества, чаще имеющее локализацию в области семиовальных центров при сохранности серого вещества, что напоминает «середину грецкого ореха».

При ЛЭ Шильдера возможно распространение очагов демиелинизации с одного полушария на другое через мозолистое тело, сходное с течением злокачественных опухолей головного мозга.

Согласно Poser C.M. (1986) диагноз ЛЭ Шильдера должен основываться на наличии одного или двух асимметричных очагов в белом веществе диаметром более 2 см, отсутствии клинических симптомов поражения периферической нервной системы, биохимических маркеров адренолейкодистрофии и на результатах патоморфологического исследования, свидетельствующих о диффузном периаксиальном миелинокластическом склерозе.

ЛЭ Шильдера большинством авторов рассматривается как тяжелая фульминантная форма демиелинизирующего заболевания неясной этиологии, встречающаяся достаточно редко. Не исключалась и роль инфекции в его развитии, в частности герпетической (Гузева В.И., 1998).

В основу диагностики ЛЭ Шильдера в настоящее время положены особенности клинической картины, отличающиеся отсутствием общемозговых нарушений, а также лучевая диагностика, свидетельствующая о значительном по площади поражении белого вещества (Яхно Н.Н., 2008).

Исходы ДЭМ различны, но для большинства форм считаются неблагоприятными. Наиболее тяжелые исходы описаны для ЛЭ Харста, ЛЭ Шильдера, болезни Марбурга, концентрического склероза Бало, при которых летальность составляет около 90–100%, а у выживших наблюдается выраженный неврологический дефицит. Для ДЭМ летальность составляет около 5%. По данным НИИДИ, за 10-летний период летальность при ДЭМ составила 0,4%.

37.9. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Клиническая диагностика

Во всех случаях заболевание требует лучевого и лабораторного подтверждения.

При сборе анамнеза учитывают сезонность развития заболевания, выезды за границу, контакты с животными, укусы насекомых, операции, фоновые заболевания (в том числе первичные и вторичные иммунодефициты), наличие схожих симптомов ранее, перенесенные инфекции в течение последних 6 месяцев.

Наиболее характерные и частые симптомы:
- расстройство поверхностной чувствительности (по гемитипу);
- мозжечковые симптомы;
- пирамидные нарушения (от рефлекторных до парезов);
- нарушения функции краниальных нервов (чаще парезы взора, косоглазие).

Реже встречаются:
- нарушения функции 2 пары черепных нервов (ретробульбарный неврит);
- нарушения тазовых функций;
- когнитивные расстройства (нарушения памяти, внимания, речи, праксиса, письма, счета и др.);
- судороги;
- нарушения сознания.

Лучевая диагностика

Основной лучевой метод — **МРТ головного мозга** на аппаратах мощностью 1,5–3 Тесла с использованием стандартных программ (Т1-ВИ, Т2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI) и внутривенным контрастированием.

КТ головного мозга (МСКТ — мультиспиральная КТ) малоинформативна, очаговые изменения при ДЭМ на КТ выявляются лишь в 10–15% случаев, поэтому назначается только в случаях невозможности выполнения МРТ.

Абсолютные противопоказания к МРТ: металлическое инородное тело в глазнице; внутричерепные аневризмы, клипированные ферромагнитным материалом; электронные приборы в теле (кардиостимулятор), гемопоэтическая анемия (для контрастирования).

Относительные противопоказания к МРТ: тяжелая клаустрофобия; металлические протезы, клипсы, находящиеся в несканируемых органах; внутричерепные аневризмы, клипированные неферромагнитным материалом.

Данные МРТ позволяют верифицировать очаговые изменения в белом или в сером и белом

веществе. Часть очагов, как правило, накапливают контрастное вещество, что свидетельствует об «активности» данных воспалительных изменений и о факте нарушения ГЭБ.

Однако отсутствие накопления очагов не исключает их активность, поскольку накопление контраста в очагах отмечается только в случаях достаточно «грубого» разрушения ГЭБ, что позволяет молекулам контрастного вещества проникнуть в ЦНС. В связи с этим для уточнения «активности» воспалительно-демиелинизирующего процесса в очагах рекомендуется проведение режима DWI с расчетом измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) (Трофимова Т.Н., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., 2012).

При ИКД в очагах от 0,7 до $0{,}9\times10^3$ подтверждается воспаление и демиелинизация, при ИКД менее $0{,}6\times10^3$ — цитотоксический отек, при ИКД более $0{,}95\times10^3$ — глиоз.

Размеры очагов при ДЭМ колеблются от 3 мм до 5 см, но чаще не превышают 2 см.

Крупные очаги встречаются при первых симптомах заболевания, через 3–4 недели терапии размер очагов уменьшается, что связано с уменьшением перифокального отека.

Очаги при ДЭМ могут быть как в белом, так и в сером веществе. Однако очаговые изменения только в белом веществе чаще приводят к трансформации в РС.

При остром течении ДЭМ в 78% выявляется небольшое количество очагов (до 5), и они локализуются субкортикально, перивентрикулярно и инфратенториально, а в половине случаев выявляются также в таламусе, в базальных ганглиях. Накопление контраста в очагах наблюдается в половине случаев. Очаги в спинном мозге выявляют в 10–15% случаев.

При затяжном течении наблюдаются в среднем 5–7 очагов, которые нередко имеют инфратенториальную локализацию (в ножках и полушариях мозжечка, в области моста, в мозолистом теле), большая часть очагов имеет гипоинтенсивный сигнал на Т1-ВИ. При хроническом течении в 93% выявляются более 10 очагов, имеющих локализацию в структурах головного и спинного мозга. Очаги накапливают контрастное вещество в 65–80% случаев.

При бактериальных ДЭМ на МРТ выявляют очаги более крупного диаметра, чем при вирусных ДЭМ (Трофимова Т.Н., Старшинов Я.Ю., 2005). Кроме того, имеются особенности локализации очаговых изменений в зависимости от этиологии ДЭМ (таблица 37.1).

Геморрагический характер очаговых изменений чаще наблюдается при ВПГ, ВГ-6 типа и вирусе гриппа, но встречается только в 1–3% случаев.

Таблица 37.1

Особенности изменения на МРТ головного мозга у детей с ДЭМ в зависимочти от этиологии

Инфекционный агент	Локализация очаговых изменений
CMV	Перивентрикулярные отделы белого вещества
EBV, HHV-6	Белое вещество больших полушарий (субкортикальные и перивентрикулярные отделы), ствола мозга, полушарий мозжечка
VVZ	Ножки и полушария мозжечка
HSV	Кортикально-субкортикальные отделы больших полушарий, ствол
Enterovirus	Ствол (периаквидуктальная область), подкорковые ганглии
Tick born encephalitis	Таламусы, подкорковые ганглии, белое вещество больших полушарий
Influenze virus	Подкорковые ганглии
B. Burgdorferi s.l.	Белое вещество больших полушарий, мозжечок, ствол

Геморрагические изменения в белом веществе на МРТ служат диагностическим маркером для ЛЭ Харста (Гусев Е.И., 2004).

Для ЛЭ Шильдера, болезни Марбурга характерны значительно большие площади поражения белого вещества, нередко с выраженным масс-эффектом и отеком. Для оптиконевромиелита Девика характерны очаги в спинном мозге, воспаление зрительных нервов при небольшой площади поражения вещества головного мозга.

Очаги при ДЭМ чаще располагаются асимметрично, но симметричность их также не исключает диагноз. Наиболее характерна локализация симметрично расположенных очагов в подкорковых ганглиях. Очаги в спинном мозге при ДЭМ чаще локализуются в шейном отделе, реже — в грудном.

Как правило, чем больше выражен отек и увеличение в поперечнике размеров спинного мозга, тем более острое течение имеет заболевание. При затяжном и хроническом течении очаги могут не отличаться от очагов при РС, захватывают 1–3 сегмента и не сопровождаются отеком. В 40–60% очаги в спинном мозге при ДЭМ накапливают контрастное вещество.

Программа исследования больных с подозрением на ДЭМ включает МР-ангиографию и МР-венографию, что позволяет исключить тромбоз и окклюзии магистральных сосудов головного мозга и шеи как причинный фактор развития очагов.

УЗИ головного мозга (нейросонография, дуплексное сканирование сосудов головы и шеи). Наибольшую информативность нейросонография (НСГ) имеет для пациентов в возрасте до 5 лет, а особенно в 1–2 года. Преимущество ме-

тода в возможности ежедневного мониторинга у постели больного. Однако чувствительность метода для ДЭМ не превышает 10%, а при локализации очагов в спинном мозге — 5%.

Дуплексное сканирование сосудов головы и шеи (артерий, вен, венозных синусов) проводится для мониторинга возможных тромботических осложнений в условиях реанимации. При обычном течении ДЭМ дуплексное сканирование служит вспомогательным методом для диагностики внутричерепной гипертензии, асимметрий кровотока. Для подтверждающей диагностики поражения сосудов головного мозга во всех случаях рекомендуются МРТ-программы.

Дополнительные методы лучевой диагностики в клинической практике назначают при прогрессировании ДЭМ, при неясном диагнозе и с целью дифференциальной диагностики.

МРТ (МР с функциональными пробами, МР-трактография). Позволяет оценить как функциональное состояние проводников ЦНС, так и нейронов коры. У пациентов с ДЭМ с преимущественным или изолированным поражением белого вещества (ЛЭМ, ЛЭ и др.) наблюдается «обеднение» большинства трактов при проведении МР-трактографии, наиболее выраженное при хроническом течении заболевания.

МР-спектроскопия. По содержанию метаболитов (choline, inositol, creatine, NAA) в очагах можно определять характер морфоструктурных изменений (воспаление, демиелинизация, дегенерация). У детей с острым ДЭМ наблюдается повышение в очагах choline, inositol, а при хроническом течении как повышение choline, inositol, creatine, так и снижение NAA.

Позитронно-эмиссионная томография (с 18F-фтордезоксиглюкозой). Служит дополнительным методом оценки функционального состояния коры в случаях отсутствия изменений мозгового кровотока.

В целом надо отметить, что особенностью очагов при остром течении ДЭМ является превалирование явлений отека, при затяжном — демиелинизации, а при хроническом — сочетание дегенерации и демиелинизации.

Нейрофизиологическая диагностика

Нейрофизиологическая диагностика ДЭМ включает следующие методы:

- ЭЭГ;
- определение мультимодальных вызванных потенциалов мозга (соматосенсорные, акустические стволовые, зрительные, когнитивные);
- транскраниальная магнитная стимуляция (используется для оценки состояния пирамидных трактов головного и спинного мозга);
- стимуляционная электронейромиография (при сочетанном поражении структур ЦНС и периферической) при энцефаломиелополирадикулоневрите;
- игольчатая миография при верификации переднерогового повреждения.

Данные ЭЭГ имеют значение для ДЭМ, протекающих с нарушением сознания, судорожными приступами и при симптоматической эпилепсии.

Результаты изучения состояния биоэлектрической активности головного мозга у детей при ДЭМ свидетельствуют, что чаще регистрируются умеренные диффузные нарушения ритмики (Команцев В.Н., Савина М.А., 2010). В большинстве случаев изменения носят асимметричный характер с преобладанием нарушений в одном из полушарий. Фокальные эпилептиформные разряды встречаются редко. Судорожные приступы в остром периоде чаще наблюдаются при заболевании, вызванном вирусами КЭ, простого герпеса, при энтеровирусной этиологии и вирусе герпеса 6 типа.

Вызванные потенциалы (ВП) — это волна или группы волн, возникающие в виде комплекса в ответ на сенсорное раздражение любой модальности со статистической достоверностью. Впервые метод предложен в 50-х гг. XX в. английским ученым Даусоном и представлял собой выделение слабых сигналов из намного превышающих их по амплитуде ритмов мозга. ВП, регистрируемые в ответ на активации сенсорных структур, делят на зрительные (ЗВП), слуховые (АСВП) и соматосенсорные (ССВП).

Использование методики ВП нередко позволяет дополнить клиническую картину и данные МРТ при ДЭМ.

ВП при ДЭМ могут применяться как для диагностики распространенности изменений в структурах ЦНС, так и для оценки динамики терапии и верификации обострений.

ЗВП оценивают состояние зрительных нервных путей, включая зрительный нерв и зрительные тракты, АСВП — состояние слухового нерва и стволовых структур головного мозга, связанных с проводниками и ядрами слухового анализатора, а ССВП — сенсорные соматические проводники головного и спинного мозга. Когнитивные ВП отражают состояние высших мозговых функций, таких как память, внимание, праксис.

У пациентов с острым ДЭМ частота вовлечения вызванных потенциалов различных модальностей меньше, чем при затяжном и хроническом течении, при этом первоначально нарушаются скоростные показатели и увеличивается латентность ответов, а затем снижаются и амплитудные характеристики.

Этиотропная диагностика

Этиологическая диагностика основана на исследовании ЦСЖ, крови для выявления возбудителей, антигенов, нуклеиновых кислот и антител (таблица 37.2). Положительный результат позво-

Таблица 37.2

Особенности лабораторного обследования на ряд вирусных агентов при ДЭМ

Вирусы	Методы диагностики	Исследуемые биологические жидкости/клетки
HSV-1	Молекулярно-генетический (ПЦР, ПЦР real time)	ЦСЖ, сыворотка крови, содержимое везикул
	Иммуноцитохимия	Клетки ЦСЖ, лимфоциты крови, эпителий верхних дыхательных путей
	Серологический (ИФА)	Сыворотка крови и ЦСЖ: IgM — редко; IgG — количественная оценка, авидность ИИС
HSV-2	Молекулярно-генетический (ПЦР, ПЦР real time)	ЦСЖ, сыворотка крови, везикулы, моча
	Иммуноцитохимия	Клетки ЦСЖ, лимфоциты крови, эпителий верхних дыхательных путей
	Серологический (ИФА, авидность)	Сыворотка крови, ЦСЖ: IgM — редко; Ig G — количественная оценка уровня антител в динамике*, авидность, ИИС IgG.
VVZ	ПЦР, ПЦР real time	ЦСЖ, сыворотка крови, везикулы
	Иммуноцитохимия	Клетки ЦСЖ, лимфоциты крови, эпителий верхних дыхательных путей, содержимое везикул
	Серологический (ИФА качественная, количественная, авидность)	В сыворотке крови, ЦСЖ: IgM, IgG — количественная оценка в динамике*, авидность, ИИС IgG.
EBV	ПЦР, ПЦР real time	ЦСЖ, сыворотка крови, секрет из верхних дыхательных путей
	Иммуноцитохимический	Клетки ЦСЖ, лимфоциты крови, эпителий верхних дыхательных путей
	Серологический (ИФА, иммуноблот)	IgM (VCA), IgG (VCA) в ЦСЖ и крови, ИИС IgG
HHV-6	ПЦР, ПЦР real time	ЦСЖ, сыворотка крови, секрет из верхних дыхательных путей
	Иммуноцитохимический	Клетки ЦСЖ, лимфоциты крови, эпителий верхних дыхательных путей
	Серологический (ИФА)	IgM, IgG — в ЦСЖ, плазме крови, индекс интратекального синтеза IgG
CMV	ПЦР, ПЦР real time	ЦСЖ, сыворотка крови, секрет из верхних дыхательных путей
	Иммуноцитохимический	Клетки ЦСЖ, лимфоциты крови, эпителий верхних дыхательных путей
	Серологический	Сыворотка крови, ЦСЖ: IgM, Ig G — количественная оценка уровня антител, низкоавидные IgG, ИИС IgG.
Tick born encephalitis	Серологический	В ЦСЖ, сыворотке крови IgM
	Молекулярно-генетический (ПЦР, ПЦР real time)	В ЦСЖ, сыворотке крови
Enterovirus	Молекулярно-генетический (ПЦР,ПЦР real time)	ЦСЖ, сыворотка крови, секрет верхних дыхательных путей
	Серологический (мРСК)	Выявление антигена и серотипирование в ЦСЖ, крови и фекалиях
Borrelia burgdorferi s.l,	Молекулярно-генетический (ПЦР, ПЦР real time)	ЦСЖ, сыворотка крови
	Серологический (ИФА)	IgM, IgG — количественная оценка уровня антител, низкоавидные IgG, ИИС IgG
Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia	Молекулярно-генетический (ПЦР, ПЦР real time)	ЦСЖ, секрет верхних дыхательных путей
	Серологический (ИФА)	IgM, Ig G — количественная оценка уровня антител, низкоавидные IgG, ИИС IgG

Примечание. *Исследуется уровень антител через 2–3 недели после первого обследования (уровень антител в 2–4 раза и более должен быть выше, чем при первом исследовании).

ляет подтвердить, но отрицательный не исключает инфекционную природу заболевания, поскольку в 10–15% случаев этиология ДЭМ, как и других нейроинфекций, не ясна.

Методы этиологической диагностики:

- молекулярно-генетические (PCR, PCR real time, секвенирование);
- серологические: выявление антител или антигена (ИФА Ig M, G; РСК, РТГА, РНИФ и др.), определение авидности антител G, иммуноблот, количественная оценка уровня антител, расчет индекса интратекального синтеза специфических IgG;
- иммуноцито(гисто)химические: определение антигена в клетках и тканях;
- вирусологические и бактериологические: выделение возбудителя на культуре тканей. Используются в практической работе крайне редко из-за трудоемкости и длительности получения результатов исследования, а также невысокой частоты положительных результатов (до 20%).

Для выявления нуклеиновых кислот возбудителей применяется метод классической ПЦР и ПЦР real-time качественный и количественный.

Исследуются следующие биологические жидкости и клетки:

- стерильные: кровь (плазма и клетки крови), ЦСЖ, содержимое везикул, секрет из бронхов при бронхоскопии; биопсийный материал;
- нестерильные: секрет из верхних дыхательных путей (носоглотки/ротоглотки), фекалии.

Основные методы этиологической диагностики:

- прямые методы диагностики нуклеиновых кислот и антигена в ЦСЖ (молекулярно-генетические, иммуноцитохимические, серологические — мРСК, ИФА);
- серологические методы с определением антител (IgM в ЦСЖ или увеличение индекса интратекального синтеза IgG (ИИС) = IgG ЦСЖ / IgG крови).

Для лабораторной диагностики энцефалита достаточно одного положительного результата из группы основных!

Дополнительные методы этиологической диагностики:

- ПЦР крови, секрета верхних дыхательных путей, везикул, фекалий;
- иммуноцитохимическое исследование лимфоцитарной взвеси, клеток эпителия верхних дыхательных путей;
- серологические результаты (IgM крови, низкоавидные IgG крови, увеличение в 2–4 раза уровня антител IgG в сыворотке крови через 2 недели после обострения).

Дополнительные методы могут быть учтены при характерной клинической картине заболевания вне церебральной симптоматики, эпидемиологических данных.

При отрицательных результатах основных методов дополнительные могут быть использованы как ориентировочные для назначения терапии.

Дополнительные методы этиологической диагностики:

- культуральные методы выделения вирусов на культуре клеток;
- методы генетического анализа (секвенирование).

Лабораторная диагностика

При ДЭМ в 75–80% определяется плеоцитоз в ДЭМ от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл. Плеоцитоз может быть лимфоцитарного, смешанного или нейтрофильного характера (до 70% нейтрофилов).

При геморрагических вариантах ДЭМ в ЦСЖ могут появляться эритроциты.

Нормы содержания клеток в ЦСЖ зависят от возраста ребенка: у детей до 3 месяцев — до 25 клеток в 1 мкл, до 1 года — до 15 клеток, от 2 до 5 лет — 10–15 клеток, от 6 до 10 лет — 7–10 клеток, а старше 10 лет — 5 клеток в 1 мкл.

Содержание белка в 90% случаев не превышает нормальные показатели, в 10–15% наблюдается повышение до 1 г/л. Более высокие показатели белка характерны для туберкулезной этиологии ДЭМ. При другой этиологии показатели находятся в пределах нормальных значений.

Содержание D-лактата в ЦСЖ может быть повышено, но обычно не превышает 6,0 мг/л.

Альбуминовый индекс (отношение альбумина ЦСЖ к альбумину крови) повышается у пациентов с острым течением ДЭМ, тогда как индекс интратекального синтеза (ИИС) специфических IgG повышается при затяжном и особенно при хроническом течении ДЭМ.

Диагностировать наличие демиелинизирующего процесса ЦНС позволяет метод определения количественного содержания основного белка миелина (ОБМ), при котором его содержание в ЦСЖ будет выше 1 нг/мл. У пациентов с острым течением ДЭМ содержание ОБМ в 80% случаев не превышает нормальные показатели, тогда как при затяжном и хроническом течении может повышаться до высоких цифр.

Клинический анализ крови изменяется в 65–70% случаев, чаще отмечается лимфоцитоз, тогда как лейкоцитоз служит маркером неблагоприятного течения ДЭМ.

Как при первых симптомах заболевания, так и при обострениях ДЭМ повышается содержание в крови Д-димера (более 500 мкг/л) и циркулирующих эндотелиоцитов (в норме до 5 клеток).

После лечения показатели Д-димера и эндотелиоцитов при остром течении восстанавливаются в течение 2–3 месяцев, при затяжном течении — чаще через 6 месяцев.

При обострениях хронического ДЭМ отмечалось повышение показателей Д-димера и эндотелиоцитов.

При первичной симптоматике и при обострениях ДЭМ наблюдается повышение в крови фракций комплемента (C3a, C5a).

У пациентов с хроническим и затяжным течением наблюдается увеличение содержания в крови аутоантител к ОБМ M и G класса и увеличение индекса сенсибилизации лимфоцитов к ОБМ.

При остром течении ДЭМ преобладает повышение антител к ОБМ класса M, а при хроническом — G. Наиболее высокие показатели отмечаются у пациентов с высоким риском трансформации ДЭМ в РС.

Дифференциальный диагноз

При характерной клинической картине заболевания, изменений МР-сигнала при лучевой диагностике в режиме FLAIR, подтверждении нарушения ГЭБ (лучевыми и лабораторными

методами) ставят диагноз ДЭМ (таблица 37.3). Дополнением служат лабораторные данные диагностики васкулита (Д-димер и циркулирующие эндотелиоциты).

Наибольшую трудность при хроническом ДЭМ представляет дифференциальная диагностика с РС.

Первые критерии диагностики РС разработаны в 1965 г. Schumacher G.A. et al. Сформулированы положения «достоверного РС», основанного на наличии двух очагов на МРТ в белом веществе, появление которых разделено во времени периодом не менее одного месяца. Это позволило диагностировать заболевание без повторного клинического обострения.

В последующие годы критерии уточнялись и разрабатывались разными авторами как в отношении РС, так и других заболеваний с поражением белого вещества (Barkhof F. et al., 1997). В 2001 г. McDonald W.I. сформулированы критерии диагностики РС и отрабатывались на протяжении последующих лет (последняя версия от 2010 г).

Стандартным тестом для диагностики РС считается метод изоэлектрофокусирования, выявляющий в ЦСЖ олигоклональные полосы IgG. Также используются тесты, определяющие повышение содержания легких цепей IgG в ЦСЖ, что свидетельствует о выраженной активации плазматических клеток, секретирующих не только цельные молекулы Ig, но и продукты неполной сборки (Тотолян Н.А., 2008).

Метод изоэлектрофокусирования с определением олигоклональных полос IgG в ЦСЖ в критерии диагностики РС был включен впервые Poser C. et al. (1983). Однако известно, что любой специфический иммунный ответ из поликлонального становится олигоклональным, что отражает клональную природу иммунной системы с увеличением аффинности иммуноглобулинов по мере персистенции антигена (Лапин С.В., Тотолян А.А., 2010).

В связи с этим понятно, что выявление олигоклональных IgG не является строго специфичным тестом для РС, и этот тест может быть положительным при различных воспалительных заболеваниях ЦНС, в том числе при СПИДе, нейроборрелиозе, герпесвирусной инфекции и т.д. С другой стороны, не исключается и значимость инфекционного фактора в развитии РС, что делает эту дифференциальную диагностику еще более затруднительной.

Таблица 37.3

Дифференциальная диагностика ДЭМ

Название заболевания	Исследования
С нейродегенеративными заболеваниями, болезнью Вильсона–Коновалова, торсионными дистониями, Гентингтона, боковым амиотрофическим склерозом, факоматозами	Генетическое консультирование; биохимическая и ПЦР-диагностика: медь и церулоплазмин в крови; консультация окулиста; МР-спектроскопия; консультация окулиста, нейрохирурга
С наследственными заболеваниями, проявляющимися поражением белого вещества обмена: метахроматической лейкодистрофией (сульфатидоз), глобоидно-клеточной (галактозил-цераминоз), суданофильной (Пелициуса– Мерцбахера), адренолейкодистрофией, спонгиозной дегенерацией белого вещества (болезнью Канавана), болезнью Александера, митохондриальными болезнями и др.	Генетическое консультирование; биохимическая и ПЦР-диагностика для выявления генетических мутаций и биохимического дефекта; МР-спектроскопия.
С паранеопластическими энцефалитами, связанными с опухолями экстрацеребральной локализации (лимфогранулематоз, рак яичника, легких и др.).	Исследуются антитела в крови: анти-Yo, анти-Hu, анти-Ri, Hodgkin АК; УЗИ (МРТ, КТ) исследование органов.
С системными васкулитами (системная красная волчанка), болезнью мойя-мойя, антифосфолипидным синдромом, гранулематозным ангиитом, височным гигантоклеточным артериитом.	Исследуются антиволчаночные антитела, LE-клетки, антинуклеарные, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину I), АНЦА и антиэндотелиальные антитела.
С отравлением наркотическими средствами и тяжелыми металлами.	Для их диагностики требуется сбор анамнеза и токсикологические исследования.
С новообразованиями (глиобластомы, глиомы и др.) и сосудистыми артерио-венозными мальформациями	МРТ, ПЭТ с ИС-метионином, МР-ангиография, МР-венография головного мозга; цитологическое исследование ЦСЖ
Рассеянный склероз	Изоэлектофокусирование (определение олигоклональных полос в ЦСЖ, легких цепей IgG) *
С некоторыми нейроэндокринными нарушениями (гипо- и гипертиреоз, гипо-и гиперпаратиреоз, гипо- и гипергликемия)	Определение глюкозы в крови, нагрузочные пробы; исследование уровня гормонов щитовидной железы и гипофиза.

Примечание. * См. раздел «Прогнозирование течения ДЭМ» (для диагностики учитывается возраст больного старше 13 лет, наличие на МРТ многоочагового поражения белого вещества ЦНС (более 10 очагов в структурах головного и спинного мозга), ретробульбарного неврита, а также нарушения продукции половых гормонов (снижение прогестерона меньше 2,0 нмоль/л)).

Для лабораторной диагностики оптиконейромиелита Девика применяется тест повышения антител к аквапорину-4 (Matsuoka T. et al., 2010). Белок аквапорин-4 участвует в образовании ГЭБ и находится в отростках астроцитов или покрывает участки сосудов, не покрытых астроцитарными ножками.

По мнению Misu T. et al. (2008), чувствительность метода выявления антител к аквапорину-4 при болезни Девика составляет 91%, а специфичность — 100%.

37.10. ПРОГНОЗ

Исходы ДЭМ: от полного выздоровления до трансформации в РС и летального исхода. Риск развития РС не имеет достоверных отличий у пациентов с одноочаговым и многоочаговым поражением структур головного мозга и/или спинного мозга (рисунок 37.1).

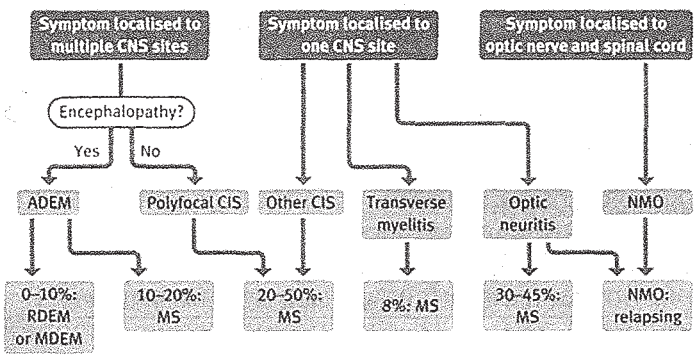


Рисунок 37.1. Прогноз и риск развития рассеянного склероза у детей при первичной атаке воспалительной демиелинизации (RDEM — recurrent ADEM — возвратный диссеминированный энцефаломиелит; MDEM — multiphasic ADEM — мультифазный диссеминированный энцефаломиелит) (Absoud Michael Childhood CNS inflammatory demyelinating diseases // Paediatrics and Child Health. — 2010. — Vol. 20, Iss. 9. — P. 404–410)

37.11. ТЕРАПИЯ

Терапия ДЭМ многокомпонентная и зависит от этиологии и характера заболевания.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

При подозрении на ДЭМ назначают стартовую этиотропную терапию: ацикловир в дозе 15 мг/кг 3 раза в сутки каждые 8 часов в/в капельно и одновременно рекомбинантные интерфероны-α2 (в/м или в свечах) и антибактериальную терапию (цефтриаксон из расчета 100 мг/кг в 2 введения, не более 4 г в сутки) в 1 сутки госпитализации с учетом наиболее частой вирусной и бактериальной этиологии ДЭМ, а также ограниченным использованием большинства противовирусных препаратов в детской практике. В последующие сутки при уточнении этиологии рекомендуется или продолжить начатую терапию, или перейти на этиотропное лечение согласно выявленному возбудителю. По результатам этиологии назначается следующее лечение:

- при выявлении герпеса 1–2 типа: ацикловир в дозе 30 мг/кг/сутки в/в капельно в 3 введения;
- герпеса 3 типа: ацикловир в дозе 45 мг/кг/сутки в 3 введения;
- герпеса 4 типа: фамцикловир в дозе 10–20 мг/кг/сутки внутрь;
- герпеса 5 и 6 типа: ганцикловир в дозе 5–10 мг/кг/сутки в 2 введения в/в;
- при выявлении вируса клещевого энцефалита, краснухи, энтеровирусов: рибавирин в дозе 10 мг/кг/сутки в 2–3 приема внутрь;
- *B. Burgdorferi*: цефтриаксон в дозе 100 мг/кг/сутки в 2 введения в/в;
- хламидий: пефлоксацин 15–20 мг/кг/сутки в 2 введения в/в.

Длительность этиотропной терапии составляет 10–14 дней. Параллельно с первых суток назначают рекомбинантный ИФН-α2 в/м в дозе 1 млн. МЕ (детям старше 3 лет) однократно или ректально в дозе 500 тыс. МЕ 2 раза в свечах (детям до 3 лет) ежедневно в течение 10–14 дней — при остром течении. При затяжном и хроническом течении в последующем назначается 2–3 раза в неделю в течение 1 или 3–6 месяцев соответственно.

В терапии используются следующие ИФН для в/м введения: ИФН-α2а (интераль, реаферон, реальдирон и др.) и ИФН-α2b — виферон (свечи ректальные) (таблица 37.4).

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ

Иммунокоррекция при ДЭМ имеет разнонаправленное действие: с одной стороны — для иммуносупрессии, с другой — для иммуномодуляции и заместительной терапии.

Иммунокоррекцию проводят в несколько этапов, объем ее определяют характером ДЭМ и тяжестью неврологического дефицита.

На первом этапе назначают метилпреднизолон из расчета 10–20 мг/кг массы тела в сутки не более 1 г в сутки 1 раз в день в/в ежедневно в течение 3–5 дней.

Затем применяют экстракорпоральные методы: плазмаферез из расчета 30–40% от объема циркулирующей плазмы через день 2–5 раз (чаще 2–3 раза) в зависимости от симптоматики и характера ДЭМ. Объем удаленной у пациента плазмы замещается физиологическим раствором, альбумином и другими кровезамещающими растворами.

После окончания курса плазмафереза назначают рекомбинантный ИЛ-2 (ронколейкин) в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки в/в капельно № 3 при остром течении, № 5 — при затяжном или хроническом течении.

Таблица 37.4

Этиотропная терапия при ДЭМ

Возбудитель	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
HSV	Acyclovir + Interferon-alpha2 или Acyclovir, доза 10 мг/кг 3 раза в сутки в/в 10–14 дней (*уровень доказательности А*)	Valacyclovir, Gancyclovir, Foscarnet* (нет регистрации в РФ)
VVZ	Acyclovir + Interferon-alpha2 или Acyclovir, доза 10–15 мг/кг 3 раза в сутки в/в 10–14 дней (*уровень доказательности В*)	Valacyclovir, Gancyclovir Foscarnet, Famcyclovir
CMV	Gancyclovir + Interferon-alpha2 или Gancyclovir + Foscarnet или Gancyclovir в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки 14–21 дней или Foscarnet 10–14 дней (*уровень доказательности В*)	IVIG (Neocytotec)
HHV-6	Gancyclovir в дозе 5 мг/кг 2 раза (*уровень доказательности В*)	Foscarnet* 10–14 дней
EBV	Famcyclovir 10–20 мг/кг/сутки в 2–3 приема в течение 10 дней + Interferon-alpha2 (*уровень доказательности С*)	IVIG (Intratect, Octagam)
Enterovirus	Ribavirin в дозе 10 мг/кг/сутки внутрь 14 дней + Interferon-alpha2 (*уровень доказательности С*)	Pleconaril*
Tick born encephalitis virus	Ribavirin в дозе 10 мг/кг в сутки в 2–3 приема 20–30 дней Interferon-alpha2 (*уровень доказательности С*)	Panavir по 5 мл 1 раз в сутки в/в струйно в течение 5 дней
Adenovirus	Ribavirin (*уровень доказательности С*)	Interferon-alpha2
Influenza	Oseltamivir (*уровень доказательности В*)	Rimantadin
Parvovirus B19	Interferon-alpha2 (*уровень доказательности С*)	–
Rubella	Ribavirin или Amantadine hydrohlorid (*уровень доказательности С*)	Interferon-alpha2 Isoprinosine 50 мг
Measles	Ribavirin (*уровень доказательности С*)	Interferon alpha2
B. burgdorferi S.I.	Ceftriaxone 100 мг/кг/сутки в 2 введения (*уровень доказательности А*)	Cefoperazone Cefotaxime
Chlamydia pneumonia	Pefloxacin или Ofloxacin 15–20 мг/кг/сутки в 2 введения (*уровень доказательности В*)	–
Mycoplasma pneumonia	Doxiciclin 4 мг/кг/сутки в 2 введения (*уровень доказательности В*)	–
Риккетсии, анаплазмы	Doxiciclin 4 мг/кг/сутки в 2 введения (*уровень доказательности В*)	Chloramphenicol 100 мг/кг/сутки в 4 введения

Примечание. * Препараты в РФ не зарегистрированы.

После курса лечения рекомбинантным ИЛ-2 вводят человеческий иммуноглобулин G (октагам, интратект и др.) из расчета 100–200 мг/кг массы тела в сутки 1 раз в день в/в капельно, ежедневно в течение 2–3 дней при остром течении, при затяжном и хроническом — в дозе 200–400 мг/кг массы тела в сутки в течение 3–4 суток.

Кортикостероиды при ДЭМ применяют для снижения проницаемости ГЭБ и стабилизации клеточных мембран. Противовоспалительное действие кортикостероидов основано на ингибировании активности транскрипционных факторов (таких, как нуклеарный фактор kB), запускающих каскад воспалительных реакций с выработкой провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИФН-γ, ИЛ-6 и др.) (Bosscher De K., Vanden Berghe W. et al, 2000).

В последние годы для проведения направленной иммуносупрессивной терапии стали применять моноклональные антитела. Используют препарат ритуксимаб — химерические моноклональные АТ мыши/человека, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на предшественниках и зрелых В-лимфоцитах. По данным мультицентрового исследования, проходившего в 7 центрах США и Англии, у 25 больных с болезнью Девика эффективность данной терапии составила 80% (Jacob A., 2008). Данная терапия несет угрозу реактивации персистирующей инфекции, что ограничивает широкое использование при ДЭМ в детской практике.

Среди экстракорпоральных методов лечения ДЭМ наиболее изучен плазмаферез. После ПФ у пациентов снижаются уровни иммуноглобулинов, аутоантител, нормализуются соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов.

Негативный момент обычного ПФ: удаляются как патологические субстанции, так и цитокины, необходимые для выздоровления. Кроме того, при ПФ частично выводятся и лекарственные препараты.

В последние годы стали применять более селективные методы экстракорпоральной гемокоррекции, которые имеют значительно меньшее количество побочных эффектов и характеризуются более целенаправленным лечебным действием.

Наиболее современными, перспективными и селективными считаются мембранные тех-

нологии экстракорпоральной гемокоррекции, в частности каскадная плазмофильтрация.

При мембранных технологиях ведущую роль играют процессы диффузии, фильтрации, конвекции и осмоса, позволяющие за счет вида мембраны, размера и количества пор, площади мембран осуществлять удаление различных белков, электролитов и газов.

Современные иммунологические концепции связывают развитие затяжного и хронического инфекционного процесса с успешным «ускользанием» патогенных микроорганизмов от иммунного ответа. Хроническое течение инфекционных заболеваний сопровождается активацией иммунных процессов, но направленность иммунного ответа при этом такова, что не приводит к элиминации патогенных микроорганизмов, а способствует развитию иммунопатологических реакций и осложнений.

Однако при оптимальном развитии иммунных процессов только иммунные эффекторные клетки в состоянии адекватной активации способны прервать инфекционный процесс и обеспечить выведение патогенных микроорганизмов из организма.

Таким образом, эффективная активация иммунных процессов служит залогом прерывания инфекционного процесса, сменой фаз от воспаления к регенерации и восстановлению поврежденной ткани.

Известна многогранность биологической активности рекомбинантного IL-2 как иммуномодулятора, комплексно влияющего на течение инфекционного процесса, корригирующего проявления иммунной недостаточности, особенно Th1 клеточного ответа. Рекомбинантный IL-2 воздействует на нервную систему путем стимуляции пролиферации, дифференцировки нейроглии и регенерации нейрональных клеток, а также нормализует эндокринный статус пациентов с ДЭМ.

Положительный эффект ВВИГ G:
- замещение дефицита собственных иммуноглобулинов (M, G);
- нейтрализует бактериальные токсины и вирусы;
- вызывает блокаду Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной системы, мононуклеарных фагоцитов и В-лимфоцитов;
- оказывает конкурентное взаимодействие с аутоантителами за Fc-фрагмент на клетках крови, тканей и органов;
- блокирует комплемент-зависимое повреждение тканей и клеток.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

При ДЭМ у детей назначают препараты системной энзимотерапии.

Вобэнзим — комбинированный препарат, комбинация высокоактивных ферментов растительного и животного происхождения. Препарат принимают за 30 минут до еды в дозе 1 таблетка на 10 кг массы тела 3 раза в день (не более 5 таблеток 3 раза в сутки). Длительность приема составляет 1–3 месяца.

После приема вобэнзима внутрь входящие в состав препарата ферменты всасываются из тонкой кишки путем резорбции интактных молекул и, связываясь с транспортными белками крови, поступают в кровоток. Мигрируя по сосудистому руслу, ферменты накапливаются в зоне патологического процесса.

Препарат оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное действие, снижает концентрацию тромбоксана и агрегацию тромбоцитов, оказывает положительное воздействие на ход воспалительного процесса, ограничивает патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, положительно влияет на показатели иммунологической реактивности организма. Вобэнзим стимулирует и регулирует функциональную активность моноцитов-макрофагов, естественных киллеров, фагоцитарную активность клеток, улучшает проникновение антибактериальных и противовирусных препаратов в зону воспаления.

В остром периоде ДЭМ назначают препарат цитофлавин, включающий в себя янтарную кислоту 10%, рибофлавина мононуклеотид В2 — 0,2%, витамин РР — 1%, рибоксин — 2%. Рекомендуемые дозы: 0,6 мл на килограмм массы тела, но не более 10 мл в сутки в/в капельно в течение 5–10 дней.

Пациентам с повышением Д-димера и других биохимических показателей в виде гиперкоагуляции назначают сулодексид — корректор эндотелиальной дисфункции. Препарат обладает эндотелиопротективным, антитромботическим и профибринолитическим действием. Дозы: 1–2 мл/сут. в/в кап №7–10, при сохранении нарушений — внутрь в течение 1 месяца.

Назначаются препараты с холинергическим и антихолинэстеразным действием (холин альфосцерат, ипидакрин галантамин, прозерин).

Глиатилин — действующее вещество холина альфосцерат. Холиномиметик центрального действия с преимущественным влиянием на ЦНС. В составе препарата содержится 40,5% метаболически защищенного холина. При попадании в организм препарат расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин участвует в биосинтезе холина, глицерофосфат является предшественником фосфолипидов оболочки нейронов. Препарат вводится в/в в дозе 10–50 мг/кг/сутки,

до 1000 мг максимально № 10, затем внутрь по 400 мг 1–2 раза в сутки 1–2 мес.

Ипидакрин (нейромидин) — ингибитор холинэстеразы, стимулятор нервно-мышечной проводимости. Препарат оказывает непосредственное стимулирующее влияние на проведение импульса в нервно-мышечном синапсе периферической и центральной нервной системы вследствие блокады калиевых каналов возбудимой мембраны. Усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и адреналина. Препарат назначают в/м или п/к в инъекциях чаще со 2-й недели заболевания по 5 мг или 15 мг 1–2 раза в сутки 10–14 дней, затем внутрь по 10–20 мг 2–3 раза в день 2–4 недели.

Семакс — низкомолекулярный пептид, аналог регуляторных нейропептидов мозга. Обладая нейпротективным действием, препятствует первичной и вторичной гибели нейронов; тормозит каскад воспалительных реакций, т.к. блокирует выработку провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и др.) и активирует синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, TGF-1β); снижает степень патологического апоптоза. Как нейрометаболик семакс стимулирует транспорт глюкозы в нейроны и оптимизирует потребление кислорода. Способствует прямому синтезу наиболее важных нейротрофических факторов (BDNF, NGF и др.), что повышает уровень репаративных процессов пораженной ткани. Семакс 1% назначается в по 2 капли в каждый носовой ход на чистую слизистую 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Актовегин — гемодериват, который получают из крови диализом и ультрафильтрацией. Суммарный эффект заключается в усилении энергетического состояния клетки, особенно в условиях гипоксии и ишемии. Препарат стимулирует потребление кислорода, что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижает образование лактатов. Назначается в дозе 2–10 мл в/в в течение 7–10 дней.

Энергокорректоры (карнитин, элькар) стимулируют и ускоряют репаративные процессы, уменьшают образование кетокислот, активизируют аэробные процессы и угнетают анаэробный гликолиз, обладают антигипоксическим действием, восстанавливают щелочной резерв крови. Энергокорректоры назначаются в дозе 5–10 мл в/в капельно 1 раз в сутки в течение 7–10 дней (ампулы 10% раствора 5 мл), затем внутрь в каплях в течение 1–2 месяцев.

После пульс-терапии гормонами при сохранении болей и при гиперестезии назначаются нестероидные противовоспалительные препараты на 2–3 недели. Препараты данной группы оказывают ингибирующее влияние на выработку и активность медиаторов воспаления, уменьшают воздействие таких биологически активных веществ, как брадикинин, гистамин, серотонин; уменьшают отек. Ослабляют агрегационный эффект тромбоцитов и ингибируют синтез простагландинов.

Назначается нутриционная поддержка (сбалансированные смеси, содержащие нуклеотиды, аминокислоты, омега-3 жирные кислоты, пребиотики) в зависимости от возраста и тяжести состояния ребенка.

С 3-й недели назначают массаж, ЛФК, физиотерапевтическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз. Диагностика и лечение (возрастные аспекты). — СПб: Фолиант, 2003. — 174 с.

Гусев Е.И. Рассеянный склероз. Болезни нервной системы: Руководство для врачей в 2-х т. — Т. 1 / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: Медицина, 2007. — С. 444–459.

Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски и др. Нейроэндокринология / Пер. с англ. И.И. Дедова, ГА. Мельниченко. — М.: Рид Элсивер, 2010. — 465 с.

Егорова Е.С. Клинико-лабораторная характеристика васкулитов при нейроинфекциях у детей: Автореф. ...дисс. к.м.н. — СПб, 2010. — 22 С.

Инфекционные болезни у детей: Руководство для врачей. — 2-е изд. / Под ред. В.В. Ивановой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 832 с.

Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В. Способ лечения лейкоэнцефалитов у детей: Патент России № 2348411. — 10.03.2009.

Иванова Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты): Автореф. ... дис. д.м.н., СПб. 2012. — 44 с.

Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Савина М.В., Иванова Г.П. Способ оценки тяжести инфекционного поражения ЦНС у детей: Патент России №229528. — 20.03.2007.

Крыжановский Г.П., Магаева С.В. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий // Патогенез. — 2010. — Т. 8. — № 1. — С. 4–9.

Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н. Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь // Саратовский научно-медицинский журн. — 2013. — Т. 9, № 2. — С. 170–178.

Лобзин Ю.В., Скрипченко Е.Ю., Пальчик А.Б. и др. Ветряная оспа в современных условиях (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия, профилактика): Пособие для врачей. — СПб.: СПбГПМА 2012. — 80 с.

Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. Вирусные энцефалиты у детей: Учебное пособие для врачей. — СПб.: Н-Л, 2011. — 48 с.

Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. Энтеровирусные инфекции: Руководство для врачей. — СПб.: СПбГПМА 2012. — 432 с.

Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2008. — 424 с.

Скрипченко К.В., Иванова Г.П. Нейроинфекции в практике педиатра. Труды XVIII Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство»: Лекции для практикующих врачей. Москва, 11–15 апреля 2011. — М., 2012. — С. 607–642.

Скрипченко Н.В. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей: Пособие для врачей / Под ред. акад. РАМН Ю.В. Лобзина. — СПб, Альтер-Эго, 2010. — 60 с.

Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н., Команцев В.Н. Синдром рассеянного склероза при нейроинфекциях у детей. // Патогенез. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 63–64.

Скрипченко Н.В., Иванова Т.П., Алексеева Л.А., Говорова Л.В. Способ прогнозирования развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у подростков: Патент России № 2407449. — 27.12.2010.

Савина М.В. Роль вызванных потенциалов мозга в прогнозировании течения и исходов энцефалитов у детей: Автореф. ...дисс. к.м.н.— СПб, 2009. — 23 с.

Старшинов Я.Ю. Клинико-лучевые и иммунологические особенности диссеминированных энцефаломиелитов у детей: Автореф. ... дисс. к.м.н. — СПб., 2005. — 35 с.

Столяров И.Д., Петров А.М., Ивашкова Е.В. Современный взгляд на иммуномодуляцию при рассеянном склерозе // Патогенез. — 2010. — Т. 8. — № 1. — С. 10-13.

Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. / Под ред. проф. А.Ш. Зайчика // СПб: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2004. — 384 с.

Ayse Aksoy et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis Associated With Acute Toxoplasma gondii Infection // Pediatric Neurology. — 2013. — Vol. 48. — P. 236–239.

Elhassanien A.F. et al. Acute demyelinating encephalomyelitis: Clinical characteristics and outcome // J. Pediatr. Neurosci. — 2013. — № 8(1). — P. 26–30.

Chandra S.R. et al. Acute disseminated encephalomyelitis following leptospirosis // J. Assoc. Physicians India. — 2011. — Vol. 52. — P. 327–329.

Capello E., Mancardi G. Marburg type and Balo's concentric sclerosis — rare and acute variants of multiple sclerosis // Neurol. Sci. — 2004. — Vol. 25 (S.4). — P. 361–363.

Hagiwara H. et al. Acute disseminated encephalomyelitis developed after Mycoplasma pneumoniae infection complicating subclinical measles infection // Intern. Med. — 2009. — Vol. 48(6). — P. 479–483.

Ilknur Erol et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents: A Single Center Experience // Pediatric Neurology. — 2013. — Vol. 49. — P. 266–273.

Fujimoto H. Epstein–Barr virus infections of the central nervous system // Intern. Med. — 2013. — Vol. 42(1). — P. 33–40.

Jacob A., Weinshenker B.G., Violich I. et al. Treatment of neuromyelitis optica with ritu-ximab: retrospective analysis of 25 patients //Arch. Neurol. — 2008. — Vol. 65(11). — P. 1443–1448.

Kamate M., Chetal V., Tonape V. et al. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders of childhood // Ann. Indian Acad. Neurol. — 2010. — Vol. 13(4). — P. 289–2923.

Keegan M., Pineda A.A., Clelland R.L. et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response // Neurology. — 2002. — Vol. 58. — P. 143–146.

Klingel R. Heibges A. et al. Plasma exchange and immunoadsorbtion for autoimmune neurologic diseases — current guidelines and future perspectives // Ateroscler Suppl. — 2009. — Vol. 10(5). — P. 129–132.

Kozanidou V.I., Theocharis A.D., Georgiadis A. Et al Signal transductionby IL-2 and its receptors as target in treatment of rheumatoid arthritis // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. — 2005. — № 5. — P. 41-50.

Lin C.H., Jeng J.S., Yip P.K. Plasmapheresis in acute disseminate encephalomyelitis // J. Clin. Apheresis. — 2004. — Vol. 19. — P. 154–159.

Marchioni E., Marinou-Aktipi K., Uggetti C. et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in adult patients with steroid-resistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis // J. Neurol. — 2002. — Vol. 249. — P. 100–104.

Ruth Y. Lan, Carlos Selmi, Eric Gershwin. The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2 (IL-2) // Journal of Autoimmunity. — 2008. — Vol. 31. — P. 7–12.

Stiehm E. Richard, Jordan S. Orange, Mark Ballow et al. Therapeutic use of immunoglobulins // Advances in Pediatrics. — 2010. — Vol. 57. — P. 185–218.

Yasemin Özkale et al. ADEM and virus infection // J. of Clinical Virology. — 2012. — Vol. 53. — P. 2–5.

Yasemin Özkale et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis Associated With Influenza A H1N1 Infection // Pediatric Neurology. — 2012. — Vol. 47. — P. 62–64.

Научное издание

ФЕДЕРАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Под редакцией Гузевой В.И.

Подписано в печать 23.05.2016. Формат 60×90/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Newton, Pragmatica.
Объем 81,5 усл. печ. л. Тираж 3000 экз. Заказ № Р-1297.

ООО «МК». 109145, Москва, Складочная ул., д. 6.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета
в типографии филиала АО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс»
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2
e-mail: idelpress@mail.ru