# Прогноз развития рассеянного склероза у детей и подростков после первого эпизода демиелинизации

О.П. КОВТУН*, К.С. НЕВМЕРЖИЦКАЯ

Кафедра неврологии детского возраста и неонатологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Екатеринбург

## Prognostic factors of multiple sclerosis in children and adolescents after the first demyelinating event

O.P. KOVTUN, K.S. NEVMERZHITSKAYA

Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

***Ключевые слова:*** *демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, дети, подростки.*

***Key words:*** *demyelinating diseases, multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, children, adolescents.*

Последние десятилетия ознаменованы значительными успехами в области клиники, диагностики и патогенетического лечения рассеянного склероза (РС) у детей [1—3, 6]. Однако исследования по прогнозированию развития РС после дебюта демиелинизации в детском возрасте немногочислены и требуют дальнейшего развития [4, 6].

Цель настоящего исследования — определение факторов риска развития РС у детей после первого эпизода демиелинизации на основании изучения характера и степени поражения нервной системы с учетом иммунного статуса пациентов.

## Материал и методы

Провели ретроспективную оценку неврологического статуса, данных нейровизуализации и иммунологических исследований у 67 детей в периоде дебюта демиелинизирующего процесса.

Основную группу составили 30 пациентов с подтвержденным РС [2].

В группу сравнения вошли 37 детей с другими заболеваниями нервной системы, у которых в 75,7% случаев имелся единственный эпизод демиелинизации, у остальных 24,3% пациентов при моноочаговом поражении отмечалось полифазное течение заболевания (рецидивирующие оптические невриты) [5]: 23 пациента с изолированными невритами зрительных нервов, 5 — с поперечными миелитами, 5 — с синдромом поражения ствола мозга, 2 — с атактическим синдромом, 2 — с рассеянной симптоматикой пирамидных, сенсорных, мозжечковых расстройств и поражением черепных нервов. Для наименования этой группы больных с учетом особого патоморфологического механизма развития их болезни мы использовали термин «демиелинизирующий синдром» (ДС).

У всех пациентов исследовали неврологический статус, проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и/или спинного мозга в режимах T1, T2, FLAIR. Изучение иммунологических показателей было осуществлено у 17 детей 8—14 лет: у 8 — с РС и 9 — с ДС. В этих случаях анализировали показатели клеточного и гуморального иммунитета и определяли показатели фагоцитоза. Иммунологические показатели у больных оценивали по отношению к таковым в сопоставимой по возрасту группе здоровых детей (21 человек).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0. Для сравнения групп вычисляли критерии Манна—Уитни и Фишера. За пороговый уровень статистической значимости было выбрано значение $p<0,05$.

## Результаты и обсуждение

Возраст больных на момент возникновения первых клинических симптомов болезни в группе РС приходился на 13,2±0,7 года, ДС — 10,5±0,6 года ($p<0,01$). У детей с РС дебют наиболее часто возни-

© О.П. Ковтун, К.С. Невмержицкая, 2013

*e-mail: hrs16@list.ru

***Таблица 1.*** **Частота основных неврологических симптомов в дебюте у пациентов с РС и ДС**

| Симптом | РС (*n*=30) | | ДС (*n*=37) | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| | абс. | % | абс. | % | |
| Ретробульбарный неврит: | 7 | 23,3 | 24 | 64,9 | <0,01 |
| односторонний | 6 | 20,0 | 12 | 32,4 | 0,19 |
| двусторонний | 1 | 3,3 | 12 | 32,4 | <0,01 |
| Стволовые расстройства: | 12 | 40,0 | 7 | 18,9 | 0,05 |
| нистагм | 6 | 20,0 | 1 | 2,7 | 0,03 |
| офтальмоплегия | 4 | 13,3 | 2 | 5,4 | 0,12 |
| периферический прозопарез | 5 | 16,7 | 1 | 2,7 | 0,05 |
| тройничная невралгия | 1 | 3,3 | 3 | 8,1 | 0,39 |
| бульбарные нарушения | 1 | 3,3 | 1 | 2,7 | 0,70 |
| Пирамидные нарушения: | 11 | 36,7 | 6 | 16,2 | 0,03 |
| центральный гемипарез | 6 | 20,0 | 2 | 5,4 | 0,07 |
| нижний спастический парапарез | 0 | | 4 | 10,8 | 0,09 |
| верхний вялый монопарез | 5 | 16,7 | 0 | | 0,01 |
| Мозжечковые симптомы: | 10 | 33,3 | 3 | 8,1 | 0,01 |
| статическая атаксия | 5 | 16,7 | 1 | 2,7 | 0,05 |
| динамическая атаксия | 8 | 26,7 | 2 | 5,4 | 0,02 |
| Чувствительные расстройства | 6 | 20,0 | 3 | 8,1 | 0,09 |
| Тазовые нарушения | 2 | 6,7 | 5 | 13,0 | 0,31 |

*Примечание.* Процент указан по отношению к общему числу детей в группе.

кал в возрасте 8—14 (56,6%) и 15—17 (40%) лет, а при ДС — в школьный период (73%), т.е. в 8—14 лет. В обеих группах преобладали девочки (60% против 40% при РС и 70,3% против 29,7% при ДС, $p$=0,27).

Основной синдром заболевания определялся очаговым поражением нервной системы. Моносимптомный дебют достоверно преобладал над полисимптомным как у детей с РС (76,7%) так и ДС (81,1%). Из **табл. 1** следует, что ведущими проявлениями дебюта при РС являлись симптомы поражения черепных нервов и двигательные расстройства, а при ДС — оптический неврит. Сравнение частоты отдельных неврологических симптомов показало, что при РС достоверно преобладали координаторные расстройства (33,3% по отношению к 8,1% при ДС, $p$=0,01), нистагм (20% к 2,7%, $p$=0,03) и верхние вялые монопарезы (встречались только у больных с РС с частотой 16,7%). Ретробульбарный неврит, особенно при его двусторонней локализации, наоборот, при РС встречался значительно реже ($p$<0,01).

На МРТ в группе пациентов с ДС в большинстве (51,6%) случаев отсутствовали фокальные изменения в нервной системе или имелись единичные очаги демиелинизации (38,7%). При РС в 93,3% случаев отмечались множественные очаги демиелинизации с типичной диссеминацией в пространстве. Выявленные фокусы у детей этой группы характеризовались округлой или овальной формой и наличием четкого контура. У каждого 5-го пациента определялись изменения по типу «пальцев Доусона» и проявлялись признаки активного аутоиммунного воспаления (накопление в очагах демиелинизации контрастного вещества). У 3 больных РС визуализировались характерные для детского возраста «гигантские» очаги. У детей с РС доминировали перивентрикулярные, стволовые и инфратенториальные фокусы, которые при ДС не определялись.

Совокупность клинических и МРТ-данных позволила в полной мере оценить объем поражения нервной системы при РС и ДС. Было установлено, что даже при наличии моносимптомного дебюта дети с РС имеют множественные очаги демиелинизации на МРТ, т.е. мультифокальное поражение нервной системы, которое имело место у 93,3% обследованных. При ДС типичным было моноочаговое поражение нервной системы — моносимптомный клинически изолированный синдром (КИС) при отсутствии или наличии единичных очагов на МРТ (73%). Различие соотношения числа моно- и полиочагового поражения в изученных группах было высокодостоверным ($p$<0,01).

Иммунологические показатели в периоде дебюта демиелинизирующих заболеваний приведены в **табл. 2**. У больных РС они отражали развернутую картину воспалительного процесса, для которого были характерны нейтрофильный лейкоцитоз с не-

***Таблица 2.* Основные иммунологические показатели (*M±m*) у детей с РС и ДС**

| Показатель | Здоровые дети (*n*=21) | Дети с РС (*n*=8) | Дети с ДС (*n*=9) |
|---|---|---|---|
| Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л | 5,02±0,28 | 7,11±0,82* | 7,36±0,81* |
| Нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л | 2,24±0,13 | 4,43±0,75* | 4,02±1,08 |
| Палочкоядерные, $\cdot 10^9$/л | 0,05±0,02 | 0,33±0,15 | 0,12±0,04 |
| Сегментоядерные, $\cdot 10^9$/л | 2,19±0,11 | 4,12±0,68* | 3,90±1,06 |
| Моноциты, $\cdot 10^9$/л | 0,29±0,03 | 0,44±0,10 | 0,33±0,06 |
| Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л | 2,22±0,17 | 2,16±0,40 | 2,76±0,39 |
| Эозинофилы, $\cdot 10^9$/л | 0,24±0,05 | 0,09±0,05* | 0,25±0,10 |
| IgA ,г/л | 1,55±0,11 | 1,55±0,19 | 1,54±0,01 |
| IgM, г/л | 1,33±0,06 | 1,87±0,38 | 1,33±0,09 |
| IgG, г/л | 11,43±0,37 | 12,41±1,63 | 11,35±0,87 |
| ЦИК, ед. | 53,05±3,87 | 53,5±13,94 | 34,89±8,27 |
| $CD20^+$, $\cdot 10^9$/л | 0,25±0,02 | 0,33±0,06** | 0,61±0,08* ** |
| $CD3^+$, $\cdot 10^9$/л | 1,66±0,14 | 1,0±0,18* ** | 2,02±0,16** |
| $CD4^+$, $\cdot 10^9$/л | 0,91±0,05 | 0,65±0,13** | 1,17±0,16** |
| $CD8^+$, $\cdot 10^9$/л | 0,67±0,06 | 0,30±0,06* ** | 0,95±0,08* ** |
| $CD4^+/CD8^+$ | 1,49±0,10 | 2,45±0,54** | 1,29±0,27** |
| ФАН спонтанная, % | 69,71±3,35 | 69,31±8,42 | 59,07±8,42 |
| ФАН стимулированная, % | 84,38±1,80 | 62,86±8,17* | 73,62±6,88 |
| АКФ спонтанное, $\cdot 10^9$/л | 1,57±0,11 | 3,62±1,10 | 2,37±0,62 |
| АКФ стимулированное, $\cdot 10^9$/л | 1,90±0,11 | 3,27±1,03 | 2,96±0,80 |
| ФЧ спонтанное, ед. | 8,45±0,23 | 7,57±0,49 | 8,42±0,39 |
| ФЧ стимулированое, ед. | 8,96±0,10 | 7,09±0,34* | 7,72±0,55* |

*Примечание.* ФАН — фагоцитарная активность нейтрофилов, АКФ — абсолютное количество фагоцитов, ФЧ — фагоцитарное число. * — признаки, по которым дети с РС и ДС достоверно отличаются от здоровых на уровне $p<0,05$; ** — признаки, по которым дети с РС отличаются от пациентов с ДС на уровне $p<0,05$.

большим сдвигом ядерной формулы влево, эозинопения и снижение количества $CD3^+$-лимфоцитов. Снижение числа $CD8^+$ клеток сопровождалось несущественным увеличением соотношения $CD4^+/CD8^+$. При оценке фагоцитарного звена иммунитета были отмечены нормальные значения спонтанной активности нейтрофилов и интенсивности фагоцитоза, однако после стимуляции фагоцитов эти показатели были снижены как по сравнению с их спонтанным уровнем, так и данными здоровых детей ($p<0,05$), что, вероятно, говорит об угнетении резервных возможностей факторов неспецифической защиты.

У детей с ДС отмечалось наличие лейкоцитоза за счет нейтрофилии. Клеточный иммунитет характеризовался избыточным содержанием $CD8^+$-клеток без изменения количества $CD4^+$ и $CD3^+$. Кроме того, выявлялся абсолютный В-лимфоцитоз. Со стороны фагоцитарного звена при субнормальных значениях показателей активности нейтрофилов отмечалось снижение стимулированного фагоцитарного числа.

Таким образом, в период течения клинически изолированного синдрома наиболее значительные отличия между обследованными группами больных в основном касались состояния клеточного иммунитета. Так, у детей с РС определялись достоверно более низкие уровни всех Т-лимфоцитов, а соотношение $CD4^+/CD8^+$ было выше, что объясняется активным вовлечением указанных иммунокомпетентных клеток в воспалительный процесс. При сопоставлении показателей гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета достоверных различий между изучаемыми группами выявлено не было.

Обобщая полученные данные, можно отметить, что при РС возраст больных к периоду дебюта РС достоверно превышал таковой у детей при ДС, максимальная выявляемость инициальных симптомов приходилась на возраст 8—14 лет и среди больных преобладали девочки. Характерным для дебюта РС является симптомокомплекс, определяющийся сочетанием стволовых нарушений (нистагм), пирамидных расстройств и мозжечкового синдрома. Ведущим синдромом ДС был признан ретробульбарный неврит. У детей с ДС был отмечен меньший риск развития РС, особенно при двусторонней локализации оптического неврита. Использование МРТ позволяет объективизировать объем пораже-

ния нервной системы и прогнозировать исход заболевания: пациенты, у которых в дальнейшем развивался РС, достоверно чаще имели полиочаговое поражение нервной системы в дебюте, причем характеристика выявленных очагов на МРТ в этих случаях свидетельствовала об их высокой специфичности для демиелинизирующего заболевания с аутоиммунным воспалением. Иммунологические показатели как при РС, так и ДС отражали универсальную реакцию иммунной системы на наличие острого воспалительного процесса. Различия между изучавшимися заболеваниями сводились к интенсивности этой реакции. Так, у больных РС по сравнению с ДС регистрировались более выраженный сдвиг нейтрофильной ядерной формулы влево, эозинопения и более отчетливая реакция со стороны Т-клеточного звена иммунитета.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Быкова О.В., Маслова О.И., Гусева М.Р. и др.* Рассеянный склероз у детей и подростков: история изучения проблемы и современный опыт иммуномодулирующего лечения. Журн неврол и психиат 2004; 104: 4: 4—10.
2. *Krupp L.B., Banwell B., Tenembaum S.* Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. Neurology 2007; 68: 7—12.
3. *Kuntz N.L., Chabas D., Weinstock-Guttman B., Chitnis T., Yeh E.A., Krupp L. et al.* Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 505—520.
4. *Mikaeloff Y., Suissa S., Vallee L., Lubetzki C., Ponsot G., Confavreux C. et al.* First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. J Pediat 2004; 144: 2: 246—252.
5. *Wilejto M., Shroff M., Buncic J.R., Kennedy J., Goia C., Banwell B.* The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. Neurology 2006; 67: 2: 258—262.
6. *Yeh E.A., Chitnis T., Krupp L. et al.* Pediatric multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2009; 5: 621—631.