

Ельчанинова Е.Ю., Смагина И.В.

ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Барнаул, Россия

*Проведен анализ данных об эпидемиологии, клинических проявлениях, диагностике и лечении педиатрического рассеянного склероза (ПРС) с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, EMBASE, РИНЦ. ПРС определяется как РС с дебютом в возрасте до 16 лет, в ряде стран – до 18 лет. Больные ПРС составляют около 4–5% всех пациентов с РС. У 97–99% детей с ПРС наблюдают ремитирующий тип течения. В ряде популяций риск ПРС ассоциирован с HLA-DRB1*1501 и повышенным уровнем в крови антител к вирусу Эпштейн–Барр. Клинические проявления РС у детей и взрослых сходны, хотя острый рассеянный энцефаломиелит чаще встречается у детей, что значительно осложняет дифференциальную диагностику. Критерии Макдональда 2010 г. позволяют диагностировать РС в детском возрасте с высокой чувствительностью и специфичностью. Ассоциированные с РС когнитивные расстройства могут серьезно осложнять процесс обучения детей и подростков с РС. Доказательных выводов об эффективности и безопасности лекарственных средств для лечения РС у детей и подростков недостаточно, хотя имеющиеся данные свидетельствуют о том, что современные препараты, изменяющие течение РС, хорошо переносятся и могут быть эффективны.*

Ключевые слова: педиатрический рассеянный склероз; обзор.

Для цитирования: Ельчанинова Е.Ю., Смагина И.В. Педиатрический рассеянный склероз. *Неврологический журнал*. 2017; 22 (2): 64–71 (Russian). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-64-71>.

Для корреспонденции: Смагина Инна Вадимовна, д-р мед. наук, проф. кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, пр. Ленина, 40, Барнаул, Россия; E-mail: siv7000@yandex.ru

El'chaninova E. Yu., Smagina I. V.

PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS

«Altai state medical University» Ministry of healthcare of the Russian Federation, 656038, Lenina, 40, Barnaul, Russia

*A review of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of pediatric multiple sclerosis of the databases Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, RISC. Pediatric MS is defined as debuted MS before 16 years of age or before 18 years of age in some countries. Patients with pediatric MS make up about 4–5% of MS patients. Relapsing-remitting type of the disease is observed in 97–99% of children with MS. The risk of pediatric MS associated with HLA-DRB1*1501, and increased blood levels of antibodies to the Epstein-Barr virus in the studied populations. Clinical manifestations of MS in children and adults is similar, although acute disseminated encephalomyelitis is more common in children, which greatly complicates the differential diagnosis. The McDonald 2010 criteria are highly sensitive and specific criteria in the diagnosis of MS in children. Associated with MS cognitive disorders may complicate the learning process of children and adolescents with MS. Evidence-based conclusions about the effectiveness and safety of drugs for the treatment of MS in children and adolescents is insufficient, although evidence suggests that modern disease modifying treatment of MS is well tolerated and can be effective.*

Key words: *pediatric multiple sclerosis; review.*

For citation: El'chaninova E. Yu., Smagina I. V. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologicheskii Zhurnal (Neurological Journal)*. 2017; 22 (2): 64–71 (Russian). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-64-71>.

For correspondence: Inna Vadimovna Smagina, MD, Professor, Department of psychiatry, medical psychology and neurology with the course of the DPO of the «Altai state medical University» Ministry of healthcare of the Russian Federation, 656038, Lenina, 40, Barnaul, Russia; E-mail: siv7000@yandex.ru

Received 26.02.17

Accepted 03.04.17

Рассеянный склероз (РС) – мультифакторное иммуноопосредованное демиелинизирующее заболевание, которое развивается, как правило, у людей молодого возраста [1]. Педиатрический рассеянный склероз (ПРС) определяется как дебютирование симптомов РС в возрасте до 16 лет, в ряде стран, включая Российскую Федерацию, в связи с различным делением на возрастные группы – до 18 лет. Исследования позволяют полагать, что ПРС имеет некоторые особенности факторов риска, клинического

течения и прогноза. Предполагают, что эти особенности обусловлены зависимостью риска развития и клинических проявлений РС от иммунного статуса организма в момент запуска аутоиммунного процесса [2]. В последние годы уделяют особое внимание ПРС в связи с проблемой инвалидизации в педиатрическом возрасте. Общеизвестна актуальность доказательной оценки эффективности и безопасности терапии ПРС. В ряде стран приняты национальные программы по изучению особенностей этиологии,

патогенеза, дебюта заболевания в разных возрастных группах и их взаимосвязи с течением патологического процесса. Очевидно, что анализ данных по особенностям ПРС – необходимый этап разработки рекомендаций по диагностике и терапии этого заболевания.

Эпидемиология

Распространенность ПРС, как и распространенность РС у взрослых, варьирует в зависимости от географических особенностей региона [3, 4]. Заболевание чаще встречается в северных широтах. По данным последних нескольких лет, заболеваемость РС на 100 000 детей в год составила: 0,13 – во Франции [5], 0,18 – в Канаде [6], 0,66 – в Нидерландах [7], 0,3 – в Германии [8] и 0,51 – в США [9].

Отмечают также возрастание заболеваемости ПРС с возрастом. Так, по результатам исследований в США, Канаде, Великобритании, около 5% больных РС – пациенты в возрасте до 16 лет. При этом дети до 10 лет составляют менее 1% [10]. По данным национального реестра Уэльса, у 111 (5,4%) из 2068 пациентов РС дебютировал до 18 лет, из них 0,3% – с манифестацией до 10 лет [11]. По результатам проспективного наблюдения, проведенного в 1997–1999 гг. в Германии, при заболеваемости ПРС 0,6 на 100 000 детей в год этот показатель увеличивался до 2,64 в возрастной группе 14–15 лет [12]. Наиболее частый возраст дебюта ПРС – 12–13 лет [4, 13].

По результатам анализа базы данных европейских стран, а также эпидемиологических исследований в Иране, соотношение женского и мужского пола больных ПРС варьирует в зависимости от возраста и составляет 0,8:1 в возрасте до 6 лет; 1,6:1 – от 6 до 10 лет; 2,1:1 – более 10 лет и 3:1 в подростковом возрасте [10–13]. Необходимы дальнейшие исследования для ответа на вопрос о том, связано ли изменение этого соотношения с иммуномодулирующим действием половых гормонов и/или с другими факторами, например изменением с возрастом образа жизни.

В регистре больных РС Алтайского края Российской Федерации 12.09.2016 зарегистрирован 61 пациент с дебютом РС в возрасте до 18 лет, что составляет около 5,5% всех больных РС. Соотношение женского и мужского пола пациентов – 3,4:1. Средний возраст дебюта – $14,2 \pm 1,3$ года.

Считается, что РС развивается при сочетании генетической предрасположенности и воздействия триггерных факторов окружающей среды. В исследованиях с участием монозиготных близнецов показана 25% конкордантность по развитию РС. Риск РС у дизиготных близнецов аналогичен таковому для родственников I степени родства и составляет от 2 до 5% [14].

Повышенный риск развития РС у взрослых ассоциирован с отдельными генами главной системы гистосовместимости (HLA), экспрессируемых при иммунных реакциях на инфектанты и эндогенные молекулы. В нескольких исследованиях показано, что РС у детей и подростков так же, как и у взрос-

лых, ассоциирован с геном *HLA DRB1*1501* [15, 16].

В когортных исследованиях проведено изучение дефицита витамина D как фактора риска развития РС [17, 18]. По результатам этих исследований низкий уровень витамина D (биологически активного метаболита – 25-гидроксивитамина D) в плазме крови был обозначен как вероятный фактор риска развития РС не только у взрослых, но и у детей, но значимые для развития РС пороговые уровни витамина D до сих пор не ясны [17]. Кроме того, не вполне ясен механизм реализации этого фактора риска. Предположительно, этот механизм включает нарушения регуляции витамином D иммунологических реакций.

В популяционных исследованиях в Швеции показано, что риск РС у детей не связан с уровнем в крови 25-гидроксивитамина D при рождении, также как со статусом витамина D у матери во время беременности [19]. У детей и взрослых с РС чаще, чем у пациентов, не страдающих этим заболеванием, выявляют низкий уровень витамина D в плазме крови [20]. Но этот факт имеет сомнительную ценность для оценки витамина D в качестве фактора риска РС, поскольку он может объясняться сниженной инсоляцией вследствие ограничения двигательной активности, приемом кортикостероидов.

Предполагается, что ожирение в подростковом возрасте может отражать комплекс нарушений развития, влияющих на риск ПРС. Об этом свидетельствует выявление повышенного риска ПРС у девушек с ранним возрастом менархе в сочетании с ожирением и сниженным уровнем 25-гидроксивитамина D в период первой демиелинизирующей атаки [21].

Выявлена связь риска РС с множеством вирусных и бактериальных инфекций, включая инфекцию вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Ядерный антиген 1 этого вируса структурно сходен с основным белком миеллина, поэтому активация T-клеток антигенами ВЭБ может привести к аутоиммунному повреждению миеллина. Установлено, что почти 100% больных РС серопозитивны по инфекции ВЭБ [22]. В ряде исследований серологические признаки перенесенной инфекции ВЭБ наблюдали с большей частотой у детей с РС по сравнению с детьми группы сравнения [23]. У детей с РС при носительстве генотипа *HLA DRB1*1501* отмечают более высокий уровень антител к ядерному антигену 1 ВЭБ, чем при других генотипах *HLA DRB1* [23]. Это, по мнению исследователей [23], отражает значимое влияние на заболеваемость РС в детском возрасте сочетания генов-риска РС и инфекции ВЭБ. Повышенный уровень антител к вирусу простого герпеса 1-го типа не ассоциирован с риском ПРС, напротив, при сочетании этого состояния у детей с носительством *HLA DRB1*1501* выявлен сниженный риск развития РС [23].

По результатам исследования влияния на развитие РС соотношения генетических факторов риска, вирусного воздействия и статуса витамина D выявлено наличие HLA-DRB1/15, серопозитивности к ВЭБ и низкий уровень витамина D у 16 детей с РС (57%) из 28 с демиелинизирующим синдромом [17]. При этом из 20 детей, не имеющих ни одного факто-

ра риска, только 1 (5%) был выставлен диагноз ПРС.

Предположение отдельных исследователей о том, что вакцинация может увеличивать риск развития РС, опровергают результаты наблюдений об отсутствии связи между вакцинацией против гепатита В и развитием РС как у взрослых, так и у детей [24].

Риск развития ПРС увеличивает как активное, так и пассивное курение [25].

Место проживания в детском возрасте более чем наследственность влияет на риск РС как в детской, так и во взрослой популяции [26]. Влияние внешних факторов на реализацию генетической предрасположенности к РС в детском и подростковом возрасте более выражено, чем у взрослых [27]. Установлено, что мигрировавшие в возрасте до 15 лет в страны повышенного риска РС имеют риск развития РС, соответствующий таковому для населения новой страны проживания, а не характерный для страны, где они проживали первоначально [28]. В отдельных наблюдениях показано возрастание риска РС у детей не европейского происхождения из регионов с низкой частотой РС при проживании в Европе и Северной Америке с относительно более высоким уровнем заболеваемости РС [27].

Клиника

Частота приобретенного демиелинизирующего синдрома у детей и подростков колеблется в диапазоне от 0,6 до 1,66 на 100 000 детей в год [39–42]. В структуре этого синдрома неврит зрительного нерва составляет 22–36%, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) – 19–24%, поперечный миелит – 3–22%, клинически изолированный синдром – 9–16%, оптикомиелит – 2–4% [29]. Доля детей и подростков с приобретенным демиелинизирующим синдромом, который в последующие 5 лет разрешится в ПРС, варьирует в разных странах. В Австралии данная ситуация наблюдалась у 15% пациентов (13 из 88) [30], в Канаде – у 21% (63 из 302) [17], во Франции – у 45% (52 из 116) [31], в Великобритании – у 46% (13 из 28 детей) [32].

Клинические проявления РС у детей и взрослых сходны. Однако неврит зрительного нерва, изолированное поражение ствола мозга или симптомы энцефалопатии, такие как головная боль, рвота, нарушения сознания, чаще встречается у детей [3].

Примерно 97–99% детей, страдающих РС, имеют ремиттирующий тип течения, тогда как во взрослой популяции он составляет 85–95% [33]. Первично-прогрессирующий РС у детей встречается редко. В связи с этим заболевания, которые могут ошибочно приниматься за РС, – лейкодистрофия, метаболические заболевания, митохондриальные заболевания и оптикомиелит – необходимо надежно исключать при дифференциальной диагностике РС у каждого ребенка [33, 34]. В Алтайском крае 97% больных ПРС имели ремиттирующий тип течения и 3% – первично-прогрессирующий тип течения РС.

Клинические проявления при первой атаке РС зависят от возраста. Так, в одном из исследований при дебюте заболевания в возрасте до 11 лет чаще

наблюдали полифокальные признаки поражения (у 23 из 47 детей с РС, 49%), тогда как в возрасте 14–16 лет с наибольшей частотой имел место дефицит двигательных функций и ствола мозга (у 9 из 41 ребенка, 37%) [35]. Поэтому жалобы детей младшего возраста на слабые сенсорные нарушения или легкое снижение зрения должны насторожить родителей и специалистов в отношении РС.

Наиболее высокая частота рецидивов РС приходится на первые несколько лет заболевания [36]. По результатам проведенного в Германии ретроспективного анализа течения РС у 88 детей, число обострений в год было самым высоким в течение 1-го года после манифестации заболевания. Статистически значимое снижение частоты рецидивов наблюдали на 5-м году болезни [35].

Доказана связь между концентрацией витамина D и частотой обострений РС. У имеющих высокий риск РС (например, братья, сестры больного РС или же пациенты с однократным эпизодом демиелинизирующей атаки) рекомендуют исследование уровня витамина D в плазме крови [37]. Поэтому при выявлении дефицита витамина D у больных РС этот дефицит необходимо корректировать [37].

Выводы исследований, в которых проводили оценку когнитивного статуса 300 детей с РС, свидетельствуют о когнитивных нарушениях у 30% пациентов в виде нарушения исполнительной функции, скорости обработки полученной информации, снижения внимания [38, 39]. Когнитивные нарушения сходны у взрослых и детей с РС. Выраженность симптоматики зависит от продолжительности и тяжести течения РС [40]. На вовлечение в патологический процесс когнитивных областей при развитии РС в детском возрасте указывают и ослабление интеллектуальных функций, что отдельные исследователи аргументируют снижением показателей освоения образовательных программ по математике у 26% больных ПРС [38, 39]. В двух проспективных исследованиях показано снижение когнитивных функций у 25% пациентов (7 из 28) через год после дебюта и у 75% пациентов (42 из 56) после 2 лет болезни.

Когнитивная реабилитация при РС – область активного обсуждения, но пока эффективных методов по повышению познавательной способности и улучшению когнитивных функций при РС не разработано [42].

Диагностика

Диагностику РС у детей и подростков проводят по критериям МакДональда [43], основа которых – распространенность поражения, клиника и результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ). Диагноз РС в детском возрасте, как и у взрослых, опирается на наличие очагов демиелинизации в двух из четырех специфических для заболевания областей ЦНС (перивентрикулярно, юкстакортикально, ствол мозга и спинной мозг), а также наличия очагов поражения мозга, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество, как свидетельства распространенности патологического процес-

са во времени. Критерии МакДональда не должны использоваться в качестве диагностических критериев РС для детей, когда на первый план в клинической картине выходят проявления энцефалопатии в сочетании с мультифокальными неврологическими проявлениями [43].

От 15 до 20% детей с РС имеют симптомы, схожие с таковыми при ОРЭМ [44]. Большинство таких детей младше 11 лет. При ОРЭМ поражается белое вещество подкорковых отделов головного мозга и это поражение носит двусторонний характер. Дети с ранним началом РС (в возрасте до 11 лет) имеют более обширные и менее четко локализованные поражения по сравнению с типичными поражениями головного мозга у подростков и взрослых [44]. Применение критериев МакДональда у этих детей, особенно у детей с симптомами энцефалопатии, неуместно, и необходимо непрерывное клиническое наблюдение и выполнение МРТ в динамике для подтверждения диагноза РС [31, 44]. У детей с одним эпизодом ОРЭМ-подобной клиники диагноз РС может быть выставлен только после двух или более повторных ОРЭМ-подобных атак или одной нетипичной ОРЭМ-атаки, которая появилась при клинически «молчащих» очагах, по данным МРТ [44, 45].

Клинически изолированный синдром – одна атака, соответствующая РС. Один из таких симптомов – неврит зрительного нерва. Эпизоды клинически изолированного синдрома оказываются диагностической и терапевтической проблемой. У большинства детей нет второй атаки. В такой ситуации клинические исследования, включая МРТ головного мозга, анализ цереброспинальной жидкости и другие лабораторные исследования позволяют выделить группы высокого и низкого риска РС. Ряд факторов, включая возраст 10 лет и старше, поражение зрительного нерва и типичные изменения на МРТ (очаги в перивентрикулярной и подкорковых областях), как полагают, увеличивает риск рецидива атак [31]. С другой стороны, очаги в спинном мозге и острое психическое расстройство могут уменьшить риск повторных атак [31].

Чувствительность и специфичность критериев МакДональда 2010 г., особенно на начальных этапах постановки диагноза РС, были оценены в педиатрической популяции [47–49]. В проспективном наблюдении на протяжении не менее 2 лет 212 детей с приобретенным демиелинизирующим синдромом при применении этих критериев при включении в исследование (на момент 1-й атаки) в отношении диагностики РС чувствительность составила 100%, специфичность – 86, положительная прогностическая значимость – 59, отрицательная прогностическая значимость – 100%. При применении этих критериев к детям старше 11 лет положительная прогностическая значимость выросла до 76%, что сопоставимо с аналогичными данными по популяции взрослых [49].

Согласно критериям МакДональда 2010 г., спинной мозг – одна из 4 специфичных областей, подвергающихся поражению при РС в результате рас-

пространения в пространстве. При отсутствии симптомов поражения на уровне спинного мозга МРТ в этой области обычно не проводят. В то же время, по данным исследований при выполнении МРТ спинного мозга, при отсутствии клиники были обнаружены не накапливающие контрастное вещество очаги демиелинизации, расположенные в продольном направлении у 27% обследованных детей (10 из 36) [50]. В связи с этим считают, что визуализация спинного мозга увеличивает диагностическую чувствительность на 10% [47].

В картине МРТ у детей с РС лучше, чем у взрослых, визуализируются очаги в T2-режиме в задней черепной ямке и более гиперинтенсивные очаги с гадолинием. При лечении поражения носят более обратимый характер, нежели у взрослых [45].

Широкое распространение в качестве диагностического метода приобретает диффузионная спектральная томография, которая позволяет реконструировать и визуализировать патологию проводящих нервных путей головного мозга. Диффузная спектральная томография показала снижение фракционной анизотропии в нескольких педиатрических когортах с РС в сравнении со здоровыми детьми соответствующего возраста [51]. Результаты исследований свидетельствуют, что структура миелина нарушена уже в начале развития РС и необходима дальнейшая оценка влияния прогрессирующей демиелинизации на структуру проводящих миелिनных путей этим методом.

Измерение коэффициента намагниченности среды (MTR) стало актуальным методом диагностики и прогнозирования течения РС, который позволяет оценить степень сохранности макромолекул, в том числе и миелина. При наличии демиелинизации в сравнении со здоровым белым веществом MTR снижается, тогда как при ремиелинизации – увеличивается. По результатам одного из проведенных исследований зарегистрировано отклонение показателей MTR у 11 подростков и 11 взрослых пациентов с РС в сравнении с группами контроля [52]. Необходим динамический анализ MTR для оценки прогрессии демиелинизации при РС как у взрослых, так и у детей.

Наличие олигоклональных IgG или повышение концентрации IgG в спинномозговой жидкости имеют определенную специфичность в отношении РС. В диагностические критерии РС МакДональда 2010 г. выявление олигоклональных IgG или повышение концентрации IgG в спинномозговой жидкости не включено. Этот показатель рекомендуют использовать как один из критериев только для подтверждения первично-прогрессирующего РС. При анализе спинномозговой жидкости у детей с РС наличие олигоклональных IgG, повышение концентрации IgG и плеоцитоз зарегистрированы в 8–92, 64–75 и 33–73% случаев РС соответственно [53].

Вызванные зрительные и соматосенсорные потенциалы – вспомогательные методы диагностики демиелинизации зрительного нерва, ствола мозга и спинного мозга. Их доказательная польза при

диагностике РС у взрослых и детей не установлена [54].

Генетические исследования в педиатрических популяциях сталкиваются с проблемой малых размеров выборки. Тем не менее, накапливаются данные о вероятности наличия РС в детском возрасте при выявлении определенных генетических полиморфизмов. Полагают, что эти данные о предрасположенности к РС могут приниматься во внимание на этапе дифференциальной диагностики при приобретенном демиелинизирующем синдроме. Считается, что наибольший вклад в генетический риск развития РС как во взрослом, так и в детском возрасте определяет полиморфизм *HLA-DRB1*. Меньшую значимость как факторов риска РС определяют для однонуклеотидных полиморфизмов в специфичности других генов, связанных с иммунной функцией [27]. По результатам проведенного в США исследования по оценке частоты аллели *HLA-DRB15* у 64 детей с РС, 206 детей с монофазным приобретенным демиелинизирующим синдромом и 196 детей контрольной группы, были сделаны следующие выводы: при наличии по меньшей мере одной *DRB1*15* аллели (гетерозиготной) у детей с приобретенным демиелинизирующим синдромом повышена вероятность диагноза РС (отношение шансов 2,7; $p < 0,001$) [55].

Лечение

Клинические исследования препаратов для лечения РС охватывают небольшое число пациентов детского возраста, статистически не сравнимое с числом участников исследований, проведенных у взрослых больных. В связи с этим актуально получение доказательных выводов об эффективности и безопасности лекарственных средств для лечения РС у детей и подростков [56, 57].

Основной метод лечения обострений РС у детей так же, как у взрослых, – пульс-терапия метилпреднизолоном [56]. Рекомендуется в/в от 20 до 30 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. В дальнейшем при наличии остаточных симптомов инвалидизации назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут с последующим уменьшением дозы на 5 мг один раз в 2 дня. При рецидиве заболевания на фоне терапии глюкокортикоидами проводят повторную пульс-терапию метилпреднизолоном в тех же дозах. Внутривенное введение иммуноглобулинов (400 мг/кг/сут в течение 5 дней) может быть использовано для больных резистентных к лечению глюкокортикоидами или при подозрении на инфекцию с подъемом температуры или при наличии противопоказаний для лечения стероидами [3].

Основания для начала терапии иммуномодулирующими препаратами 1-й линии у детей и подростков рассмотрено Международной группой по изучению ПРС (IPMSSG) [58] и группой европейского консенсуса [59]. Сторонники консенсуса предлагают назначать лечение этими препаратами всем пациентам с диагнозом РС ввиду отсутствия надежных средств для прогнозирования редкого рецидивирования.

Отечественный опыт применения иммуномодулирующих препаратов 1-й линии при ПРС в контексте современных зарубежных наблюдений представлен в недавней публикации О.В. Быковой и соавт. [57].

У взрослых длительное лечение иммуномодулирующими средствами, включая препараты бета-интерферона (интерферон бета-1a и 1b) и глатирамера ацетата, ведет к снижению частоты рецидивов РС на 30%. Однако рандомизированных контролируемых исследований для определения влияния данных препаратов у детей с РС до настоящего времени не проведено. Рекомендуемые дозы препаратов интерферона, глатирамера ацетата схожи у взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более, но для детей младше 10 лет доза рассчитывается с учетом массы тела ребенка [60]. При проведении терапии необходим регулярный контроль клиники и картины МРТ. По рекомендации IPMSSG, такой контроль следует проводить через 1, 3 и 6 мес терапии, а затем каждые 6 мес. Наиболее заметный побочный эффект терапии интерферона бета-1b – транзитное повышение трансаминаз печени, хотя его отмечают реже при титровании дозы, когда целевая доза достигается только на 4-м введении. Данный побочный эффект купируют путем уменьшения дозы и возвращения к целевой только спустя время. При исследовании более 300 пациентов профиль безопасности интерферона бета-1a был аналогичен взрослому даже у детей в возрасте до 12 лет [61]. Каких-либо серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано у детей, получавших глатирамера ацетат, гепатотоксичность наблюдали только у одного пациента [62].

Для больных с прогрессирующими симптомами или множественным поражением головного мозга, по данным МРТ по сравнению с исходными результатами, схема лечения должна быть скорректирована и начато проведение более агрессивной терапии [8]. Агрессивный РС определяется как наличие 3 или более рецидивов заболевания в течение 12 мес, значительное увеличение очагов на МРТ или прогрессирование инвалидности, несмотря на иммуномодулирующую терапию. У взрослых при отсутствии ответа на терапию интерфероном бета рекомендуют переход на более высокие дозы интерферона бета или глатирамера ацетата. При слабом ответе на высокие дозы интерферона бета также проводят замену на глатирамера ацетат. При прогрессировании заболевания на высоких дозах интерферона бета или глатирамера ацетата могут быть добавлены иммуносупрессивные лекарственные препараты, такие как митоксантрон (антрациклин агент) или циклофосфамид, или ритуксимаб, или даклизумаб [56]. Хотя нет доказательств эффективного применения данных препаратов при ПРС, считают, что митоксантрон может быть использован в дозе 12 мг/м² каждые 3 мес в течение 2 лет. При этом пожизненная суммарная доза не должна превышать 140 мг/м². Принимая во внимание кардиотоксичность митоксантрона, его использование у детей должно быть ограничено только случаями быстрого прогрессирования и отсутствием ответа на другие виды терапии [63].

У взрослых с первично-прогрессирующим РС недавно был одобрен для монотерапии натализумаб (препарат моноклональных антител к рецепторам IL-2). В настоящее время терапия натализумабом считается более перспективной ввиду его доказанной способности снижать частоту рецидивов и активность воспаления, по данным МРТ [63–66]. Пока нет никаких исследований по применению этого препарата у детей. Основной риск от приема натализумаба состоит в повышении активности церебрального вируса JC, что приведет к развитию прогрессирующей ультифокальной лейкоэнцефалопатии. Поэтому тесты на наличие антител к вирусу JC имеют важное значение для мониторинга пациентов при лечении натализумабом. Предполагают, что, поскольку первичная вирусная инфекция JC предположительно возникает в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте, по крайней мере часть детей с РС может иметь более низкий риск заражения JC вирусом, чем взрослые пациенты [63]. У пациентов, подвергшихся воздействию вируса JC, риск многоочаговой лейкоэнцефалопатии может быть оценен в зависимости от продолжительности лечения натализумабом, и является самым высоким у пациентов, получавших другие иммунодепрессанты до начала приема натализумаба. Из-за острых токсических эффектов и риска развития рака в перспективе использование циклофосфида и митоксантрона у детей допускают нечасто в странах, имеющих доступ к натализумабу [63].

Лишь в одном исследовании, проведенном в Италии, натализумаб (300 мг/сут каждые 28 дней) был использован у 19 детей с тяжелыми формами прогрессирующего РС. В течение 15 мес наблюдения обострений и новых очагов демиелинизации на МРТ, а также побочных эффектов, не наблюдали ни у одного из пациентов. Тем не менее, этот препарат еще не одобрен для использования у детей с РС [63].

Оральные иммуносупрессивные препараты, включая финголимод и терифлуномид, одобрены для использования при рецидивирующем течении РС у взрослых, хотя применение этих препаратов может сопровождаться серьезными побочными эффектами, включая летальный исход от герпетической инфекции, рака и сердечного приступа. Исследований по оценке применения финголимода в педиатрии не проводилось [67].

Для детей с РС, как и для взрослых, страдающих этим заболеванием, важны медицинские, психологические и когнитивные оценки, психиатрическая помощь в случае необходимости, поддержка социальных работников для обеспечения ресурсами и обучения в системе школьного образования [67].

Симптоматические методы лечения помогают улучшить качество жизни пациентов. Жалобы на повышенную утомляемость – одни из наиболее распространенных [68]. Это может быть связано с демиелинизацией нервных волокон, депрессией, ежедневными стрессами в школе или на работе. Пациенты с депрессией должны быть переданы психиатрам для назначения лечения.

Прогноз

Короткий интервал (менее года) между первыми двумя демиелинизирующими эпизодами ассоциируется с повышенным риском 3-й атаки или инвалидизации более 4 баллов по EDSS (Expanded Disability Status Scale) [69]. Неполное восстановление после 1-й атаки, поражение ствола мозга в начале заболевания – также служат неблагоприятными прогностическими факторами в отношении темпов инвалидизации [69, 70].

Степень инвалидности, определенная у больных с дебютом РС возрасте до 16 лет через определенные периоды болезни, сильно варьирует, но темп прогрессирования РС у таких пациентов, как правило, медленный. В общей сложности 97–99% больных ПРС имеют ремиттирующий тип течения и только 1–2% – прогрессирующий. По данным отдельных исследований, чем меньше возраст дебюта РС, тем медленнее происходит прогрессирование неврологических расстройств. При ПРС период между манифестацией и наступлением физической нетрудоспособности более продолжительный по сравнению с РС, дебютировавшим во взрослом возрасте. Тем не менее, биологический возраст инвалидизации у пациентов с ПРС наступает примерно на 10 лет раньше [71]. Это может объясняться тем, что развитие ПРС приходится на период активного формирования структурно-функциональной организации и созревания мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2–56, 58–71 см. REFERENCES)

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: МЕДпресс-информ; 2012.
57. Быкова О.В., Нанкина И.А., Дроздова И.М., Квасова О.В., Барышева Т.Т., Бойко А.Н. Препараты изменяющие течение рассеянного склероза, у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (2-2): 44–53.

REFERENCES

1. Shmidt T.E., Yakhno N.N. *Multiple Sclerosis [Rasseyanny skleroz]*. Moscow: MEDpress-inform; 2012. (in Russian)
2. Bar-Or A., Hintzen R.Q., Dale R.C., Rostasy K., Brück W., Chitnis T. Immunopathophysiology of pediatric CNS inflammatory demyelinating diseases. *Neurology*. 2016; 87 (9, Suppl. 2): S12–9.
3. Banwell B. L. Pediatric multiple sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci.* 2004; 4 (3): 245–52.
4. Renoux C., Vukusic S., Mikaeloff Y., Edan G., Clanet M., Dubois B. et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (25): 2603–13.
5. Fromont A., Binquet C., Sauleau E.A., Fournel I., Bellisario A., Adnet J. et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*. 2010; 133 (Pt. 7): 1889–99.
6. Banwell B., Kennedy J., Sadovnick D., Arnold D.L., Magalhaes S., Wambara K. et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*. 2009; 72 (3): 232–9.

7. Ketelslegers I.A., Catsman-Berrevoets C.E., Neuteboom R.F., Boon M., van Dijk K.G., Eikelenboom M.J. et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. *J. Neurol.* 2012; 259 (9): 1929–35.
8. Pohl D., Hennemuth I., von Kries R., Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166 (5): 405–12.
9. Langer-Gould A., Zhang J.L., Chung J., Yeung Y., Waubant E., Yao J. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology.* 2011; 77 (12): 1143–8.
10. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev.* 2003; 25 (4): 229–32.
11. Harding K.E., Liang K., Cossburn M.D., Ingram G., Hirst C.L., Pickersgill T.P. et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84 (2): 141–7.
12. Pohl D., Hennemuth I., von Kries R., Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166 (5): 405–12.
13. Yavari M.J., Inaloo S., Saboori S. Multiple sclerosis in children: A review of clinical and paraclinical features in 26 cases. *Iran. J. Child. Neurol.* 2008; 2 (4): 41–6.
14. Willer C.J., Dyment D.A., Risch N.J., Sadovnick A.D., Ebers G.C. Canadian Collaborative Study Group Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (22): 12 877–82.
15. Ramagopalan S.V., Knight J.C., Ebers G.C. Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22 (3): 219–25.
16. Disanto G., Magalhaes S., Handel A.E., Morrison K.M., Sadovnick A.D., Ebers G.C. et al. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology.* 2011; 76 (9): 781–6.
17. Banwell B., Bar-Or A., Arnold D.L., Sadovnick D., Narayanan S., McGowan M. et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (5): 436–45.
18. Mowry E.M., James J.A., Krupp L.B., Waubant E. Vitamin D status and antibody levels to common viruses in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2011; 17 (6): 666–71.
19. Ueda P., Rafatnia F., Baarnhielm M., Fröbom R., Korzunowicz G., Lönnerbro R. et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2014; 76 (3): 338–46.
20. Duan S., Lv Z., Fan X., Wang L., Han F., Wang H. et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 2014; 570: 108–13.
21. Ahn J.J., O'Mahony J., Moshkova M., Hanwell H.E., Singh H., Zhang M.A. et al. Puberty in females enhances the risk of an outcome of multiple sclerosis in children and the development of central nervous system autoimmunity in mice. *Mult. Scler.* 2015; 21 (6): 735–48.
22. Banwell B., Krupp L., Kennedy J., Tellier R., Tenenbaum S., Ness J. et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (9): 773–81.
23. Waubant E., Mowry E.M., Krupp L., Chitnis T., Yeh E.A., Kuntz N. et al. Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2013; 19 (7): 891–5.
24. Mikaeloff Y., Caridade G., Rossier M., Suissa S., Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007; 161 (12): 1176–82.
25. Disanto G., Morahan J.M., Ramagopalan S.V. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2012 Aug; 11 (5): 545–55.
26. Kennedy J., O'Connor P., Sadovnick A.D., Perara M., Yee I., Banwell B. Age at onset of multiple sclerosis may be influenced by place of residence during childhood rather than ancestry. *Neuroepidemiology.* 2006; 26 (3): 162–7.
27. Waubant E., Ponsonby A.L., Pugliatti M., Hanwell H., Mowry E.M., Hintzen R.Q. Environmental and genetic factors in pediatric inflammatory demyelinating diseases. *Neurology.* 2016; 87 (9, Suppl. 2): S20–7.
28. Hammond S.R., English D.R., Moleod J.G. The age-range of risk of developing multiple sclerosis. *Brain.* 2000; 123 (5): 968–74.
29. Rogier Q.H., Russell C.D., Rinze F.N., Soe M., Banwell B. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. *Neurology.* 2016; 87 (9, Suppl. 2): S67–73.
30. Tantsis E.M., Prelog K., Brilot F., Dale R.C. Risk of multiple sclerosis after a first demyelinating syndrome in an Australian Paediatric cohort: clinical, radiological features and application of the McDonald 2010 MRI criteria. *Mult. Scler.* 2013; 19 (13): 1749–59.
31. Mikaeloff Y., Adamsbaum C., Husson B., Vallée L., Ponsot G., Confavreux C. et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain.* 2004; 127 (Pt. 9): 1942–7.
32. Dale R.C., Pillai S.C. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2007; 49: 887–93.
33. Waldman A., Ness J., Pohl D., Simone I.L., Anlar B., Amato M.P. et al. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcomes. *Neurology.* 2016; 87 (9, Suppl. 2): S74–81.
34. Gusev E., Boiko A., Bikova O., Maslova O., Guseva M., Boiko S. et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002; 104 (3): 203–7.
35. Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H., Friede T., Gärtner J., Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21 (3): 441–6.
36. Gorman M.P., Healy B.C., Polgar-Turcsanyi M., Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66 (1): 54–9.
37. Alharbi F.M. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh).* 2015; 20 (4): 329–35.
38. Amato M.P., Goretti B., Ghezzi A., Lori S., Zipoli V., Portaccio E. et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology.* 2008; 70 (20): 1891–7.
39. Julian L., Serafin D., Charvet L., Ackerson J., Benedict R., Braaten E. et al. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: results from a United States network. *J. Child. Neurol.* 2013; 28 (1): 102–7.
40. MacAllister W.S., Belman A.L., Milazzo M., Weisbrot D.M., Christodoulou C., Scheri W.F. et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005; 64 (8): 1422–5.
41. Amato M.P., Goretti B., Ghezzi A., Lori S., Zipoli V., Moiola L. et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology.* 2010; 75 (13): 1134–40.
42. Amato M.P., Krupp L.B., Charvet L.E., Penner I., Till C. Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood. *Neurology.* 2016; 87 (9, Suppl. 2): S82–7.
43. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011; 69 (2): 292–302.
44. Banwell B., Arnold D.L., Tillema J.M., Rocca M.A., Filippi M., Weinstock-Guttman B. et al. MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2016; 87 (9, Suppl. 2): S88–96.
45. Venkateswaran S., Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2010; 16 (2): 92–105.
46. Sedani S., Lim M.J., Hemingway C., Wassmer E., Absoud M. Paediatric multiple sclerosis: examining utility of the McDonald 2010 criteria. *Mult. Scler.* 2012; 18 (5): 679–82.

47. Hummel H.M., Brück W., Dreha-Kulaczewski S., Gärtner J., Wuerfel J. Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult. Scler.* 2013; 19 (10): 1330–5.
48. Kornek B., Schmitl B., Vass K., Zehetmayer S., Pritsch M., Penzien J. et al. Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome. *Mult. Scler.* 2012; 18 (12): 1768–74.
49. Sadaka Y., Verhey L.H., Shroff M.M., Branson H.M., Arnold D.L., Narayanan S. et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2012; 72 (2): 211–23.
50. Verhey L.H., Branson H.M., Makhija M., Shroff M., Banwell B. Magnetic resonance imaging features of the spinal cord in pediatric multiple sclerosis: a preliminary study. *Neuroradiology.* 2010; 52 (12): 1153–62.
51. Tillema J.M., Leach J., Pirko I. Non-lesional white matter changes in pediatric multiple sclerosis and monophasic demyelinating disorders. *Mult. Scler.* 2012; 18 (12): 1754–9.
52. Oguz K.K., Kurne A., Aksu A.O., Taskiran A., Karabulut E., Karabudak R. A comparative assessment of cerebral white matter by magnetization transfer imaging in early- and adult-onset multiple sclerosis patients matched for disease duration. *J. Neurol.* 2010; 257 (8): 1309–15.
53. Chabas D., Ness J., Belman A., Yeh E.A., Kuntz N., Gorman M.P. et al. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology.* 2010; 74 (5): 399–405.
54. Gronseth G.S., Ashman U. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; 54 (9): 11720–5.
55. Disanto G., Magalhaes S., Handel A.E., Morrison K.M., Sadovnick A.D., Ebers G.C. et al. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology.* 2011; 76 (9): 781–6.
56. Ghezzi A., Amato P., Makhani N., Shreiner T., Gärtner J., Tenembaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology.* 2016; 87 (9, Suppl. 2): S97–S102.
57. Bykova O.V., Nankina I.A., Drozdova I.M., Kvasova O.V., Barysheva T.T., Boyko A.N. Disease-modifying drugs in pediatric patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016; 116 (2-2): 44–53. (in Russian)
58. Yeh E.A., Weinstock-Guttman B. The management of pediatric multiple sclerosis. *J. Child. Neurol.* 2012; 27 (11): 1384–93.
59. Chitnis T., Tenembaum S., Banwell B., Krupp L., Pohl D., Rostasy K. et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2012; 18 (1): 116–27.
60. Ghezzi A., Banwell B., Boyko A., Amato M.P., Anlar B., Blinkenberg M. et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult. Scler.* 2010; 16 (10): 1258–67.
61. Makhani N., Gorman M.P., Branson H.M., Stazzone L., Banwell B.L., Chitnis T. et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2009; 72 (24): 2076–80.
62. Tenembaum S.N., Banwell B., Pohl D., Krupp L.B., Boyko A., Meinel M. et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J. Child. Neurol.* 2013; 28 (7): 849–56.
63. Chitnis T., Ghezzi A., Bajer-Kornek B., Boyko A., Giovannoni G., Pohl D. Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments. *Neurology.* 2016; 87 (9, Suppl. 2): S103–9.
64. Ghezzi A., Pozzilli C., Grimaldi L.M., Moiola L., Brescia-Morra V., Lugaresi A. et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult. Scler.* 2013; 19 (8): 1106–12.
65. Kornek B., Aboul-Enein F., Rostasy K., Milos R.I., Steiner I., Penzien J. et al. Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (4): 469–75.
66. Arnal-Garcia C., García-Montero M.R., Málaga I., Millán-Pascual J., Oliva-Nacarino P., Ramió-Torrentà L. et al. Natalizumab use in pediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2013; 17 (1): 50–4.
67. Yeh E.A. Management of children with multiple sclerosis. *Paediatr. Drugs.* 2012; 14 (3): 165–77.
68. Attarian H.P., Brown K.M., Duntley S.P., Carter J.D., Cross A.H. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2004; 61 (4): 525–30.
69. Mikaeloff Y., Caridade G., Assi S., Suissa S., Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics.* 2006; 118 (3): 1133–9.
70. Boyko A., Vorobeychik G., Paty D., Devonshire V., Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology.* 2002; 59 (7): 1006–10.
71. Akhtar S., Alroughani R., Ahmed S.F., Al-Hashel J.Y. Prognostic indicators of secondary progression in a paediatric-onset multiple sclerosis cohort in Kuwait. *Mult. Scler.* 2016; 22 (8): 1086–93.