

© Р.Ц. Бембеева, Н.Н. Заваденко, У.М. Азизова, 2018
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.00-00>

ОСТРЫЙ ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р.Ц. Бембеева, Н.Н. Заваденко, У.М. Азизова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

R.Ts. Bembeeva, N.N. Zavadenko, U.M. Azizova

Pirogov Russian National Research Medical University

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) – иммуноопосредованное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, клинически характеризующееся новыми дебютными многоочаговыми неврологическими симптомами в сочетании с множественными очагами демиелинизации при нейровизуализации. ОДЭМ в классическом проявлении считается постинфекционным монофазным заболеванием, к которому больше предрасположены дети. Этот обзор суммирует последние литературные данные об эпидемиологии, клинической картине, диагностике, лечении и прогнозе ОДЭМ у детей.

Ключевые слова: острый диссеминированный энцефаломиелит, аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, демиелинизация, оптиконеуромиелит

Для цитирования: Бембеева Р.Ц., Заваденко Н.Н., Азизова У.М. Острый диссеминированный энцефаломиелит у детей (обзор литературы). Фарматека. 2018;8: . DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.00-00>

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an immuno-mediated demyelinating disease of the central nervous system, clinically characterized by new debut multifocal neurological symptoms in combination with multiple foci of demyelination in neuroimaging. ADEM in the classical manifestation is considered a postinfectious monophasic disease, and children are more prone to this disease. The review summarizes the latest literature data on epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment and prognosis of ADEM in children.

Key words: acute disseminated encephalomyelitis, autoimmune diseases of the central nervous system, demyelination, opticoneuromyelitis

For citations: Bembeeva R.Ts., Zavadenko N.N., Azizova U.M. Acute disseminated encephalomyelitis in children (literature review). Farmateka. 2018;8: . (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.00-00>

Эпидемиология

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) является редким заболеванием. Частота ОДЭМ, по результатам популяционных исследований, составляет 0,3–0,6 на 100 тыс. человек в год [1, 2]. По результатам национальных исследований, заболеваемость ОДЭМ в Калифорнии и Японии составляет 0,4 на 100 тыс. детей в год [3, 4], в Канаде – 0,2 на 100 тыс. в год [5]. Региональные медицинские центры США, Великобритании и Австралии отмечают 3–6 случаев ОДЭМ в год [6–8].

ОДЭМ встречается в любом возрасте. Так, известны случаи заболевания среди пациентов в возрасте старше 80 лет, но чаще ОДЭМ встречается у детей и взрослых до 40 лет. Около 80% детских случаев ОДЭМ приходится на пациентов в возрасте до 10 лет с пиком заболеваемости в 5–8 лет, 20%

случаев ОДЭМ наблюдаются у пациентов во втором десятилетии жизни. Заболеваемость в зрелом возрасте составляет менее 3% всех зарегистрированных случаев ОДЭМ [9–13].

Авторы расходятся во мнении о гендерных различиях при ОДЭМ. Ряд исследований указывает на преобладание лиц мужского пола среди больных ОДЭМ, указывая соотношение М:Ж как 1,3:2,3 [9, 12, 13]. Другие авторы регистрируют одинаковую заболеваемость среди лиц мужского и женского полов [5, 11].

Специфического этнического распределения при ОДЭМ нет [3].

При ОДЭМ отмечено сезонное распределение, причем большинство случаев ОДЭМ приходится на зиму и весну [6, 14, 15], что, вероятно, обусловлено частотой встречаемости инфекций верхних дыхательных путей в холодное время года [9, 10, 14, 15].

История изучения

Впервые клиническую картину заболевания описал J. Lucas в XVIII столетии. В тот период ОДЭМ был ассоциирован с корью, натуральной и ветряной оспой и сопровождался высокой смертностью. Клиническое и патологоанатомическое описание постинфекционного ОДЭМ послужило пусковым механизмом для создания первых экспериментальных моделей воспалительной демиелинизации на животных в 1920–1930 гг. Обезьяны иннокулировались экстрактом мозга, и у них развивались атаксия и слабость.

Гистологически в поврежденных тканях отмечали периваскулярное воспаление и демиелинизацию, таким образом сходство экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) и постинфекционного ОДЭМ было очевидным [16].

В 1931 г. в журнале D. Lancet McAlpine описал три варианта ОДЭМ: постинфекционный, поствакцинальный и спорадический. Постинфекционный ОДЭМ связан с предшествовавшей или сопутствующей вирусной или бактериальной инфекциями, обычно в виде неспецифической инфекции верхних дыхательных путей. Предшествовавшая инфекция отмечена у 72–77% пациентов [6, 7, 19]. Вирусы, которые были вовлечены, включают коронавирус (*coronavirus*), коксаки (*coxsackie*), цитомегаловирус (*cytomegalovirus*), вирус Эпштейна–Барр (Epstein–Barr), вирус простого герпеса (*herpes simplex*), гепатита А (*hepatitis A*), ВИЧ (HIV), гриппа (*influenza*), кори (*measles*), краснухи (*rubella*), опоясывающего лишая (*varicella zoster*) и Западного Нила (*West Nile virus*) [20, 22–29]. Другие организмы, ассоциированные с ОДЭМ: боррелия (*Borrelia burgdorferi*), хламидия (*Chlamydia*), лептоспира (*Leptospira*), микоплазма пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*), риккетсии (*Rickettsia*) и β -гемолитический стрептококк (*β -hemolytic streptococcus*) [20, 30]. До разработки программ иммунизации ОДЭМ чаще был связан с корью (1:1000 случаев заболевания), ветряной оспой (1:1000 – 1:10 000) и краснухой (1:20 000) [9, 11, 14–16]. В настоящее время ОДЭМ чаще ассоциирован с вирусными инфекциями дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [9]. Неспецифические или неидентифицированные вирусные инфекции могут также предшествовать ОДЭМ.

В зависимости от предшествовавшего заболевания существует несколько вариантов фенотипа ОДЭМ: ОДЭМ, связанный с корью, чаще имеет тяжелое клиническое течение, в то время как ОДЭМ, обусловленный ветряной оспой, имеет хороший прогноз. Уникальный фенотип ОДЭМ у детей был представлен при гемолитической стрептококковой инфекции группы АВ [31]. У 10 детей в возрасте от 3 до 14 лет развились типичные клинические проявления ОДЭМ, но с выраженными признаками экстрапирамидного синдрома (70%) и нарушением поведения и речи (50%). ОДЭМ, как правило, возникал вслед за острым фарингитом,

клинически отличался от ревматической хореи и в сыворотке крови больных наблюдалось повышение уровня антител к базальным ядрам.

Поствакцинальный ОДЭМ составляет менее 5% всех случаев ОДЭМ. Дебютирует как у взрослых, так и у детей через 2–30 дней (в среднем 8–21 день) после иммунизации [9, 12]. The Collaborating Center for Reference and Research on Viral Hepatitis of the World Health Organization предлагает максимальный период до трех месяцев для диагностики вакцин-ассоциированного ОДЭМ [32].

Поствакцинальный ОДЭМ ассоциирован с иммунизацией против бешенства, гепатита В, гриппа, японского энцефалита, дифтерии/коклюша/столбняка, кори, паротита, краснухи, пневмококка, полиомиелита, натуральной и ветряной оспы, вируса папилломы человека [9, 11, 12, 30]. Р. Pellegrino et al. провели анализ 441 случая поствакцинального ОДЭМ [12]. Распределение по причинному фактору поствакцинального ОДЭМ в разных возрастных группах представлено следующим образом: у детей грудного и раннего детского возраста (до 5 лет) – прививки от кори, эпидемического паротита, краснухи, гриппа (13% всех случаев), затем следуют пневмококковая конъюгированная вакцина (11%) и АКДС (9%); в возрасте 6–17 лет – вакцины против вируса папилломы человека и менингококка (21–26%); в группе пациентов старше 18 лет – вакцина против сезонного гриппа (32% случаев поствакцинального ОДЭМ).

Имеется сообщение о развитии ОДЭМ после экспериментального лечения болезни Альцгеймера вакциной, содержащей синтетические фрагменты белка – предшественника амилоида [13]. Также известны случаи развития ОДЭМ после укусов насекомых, трансплантации почки, травмы [13, 33]. Описан случай ОДЭМ в виде ограниченного мезодизэнцефального поражения [34].

Важно отметить, что увеличение числа вакцинаций не сопровождается соответствующим увеличением числа ОДЭМ. Более того, необходимо признать существенную разницу между вакцин-ассоциированной ОДЭМ, при

иммунизации живой вакциной кори (1–2 случая на 1 млн) и заболеваемости ОДЭМ, ассоциированной непосредственно с вирусом кори (1 из 1000) [35]. Введение вакцинации заметно сократило распространенность кори в развитых странах, хотя ОДЭМ, ассоциированный с вакциной, описывается в 2 случаях на 1 млн.

Патогенез

Патогенез ОДЭМ до конца непонятен. Однако ОДЭМ представляется аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), которое провоцируется внешними стимулами у генетически предрасположенных индивидуумов.

Начальные события цепи патогенеза разворачиваются не в ЦНС, а на периферии, где происходит специфическое распознавание внешних антигенов (вирусов) Т/В-лимфоцитами и дифференциация в эффекторные Т- и В-клетки [36]. В результате активации Т-лимфоциты становятся способными «защитить» организм не только от чужеродных, но и от собственных антигенов, т.е. становятся аутоагрессивными. Необходимым условием для развития аутоиммунного повреждения служит активация на периферии анергичных аутореактивных Т-клеток.

Предложено несколько специфических механизмов первичной активации реактивных Т-клеток: молекулярная мимикрия, двойная экспрессия Т-клеточного рецептора, участие суперантигенов. В основе гипотезы молекулярной мимикрии находится предположение о тесной гомологии белковых последовательностей различных эпитопов аутоантигенов (ААГ) с вирусными и бактериальными антигенами: многие вирусные агенты имеют короткие аминокислотные последовательности, аналогичные ААГ. В результате после «предоставления» их на поверхности моноцитов распознаются Т-клеточным рецептором как «свои» [37, 38].

Общие антигенные детерминанты обнаружены у вируса кори, краснухи, вируса Эпштейна–Барр, герпеса, цитомегаловируса и ААГ миелина, такими как основной белок миелина (ОБМ), протеолипидный белок миелина и

миелин олигодендроцитарный белок [30]. Например, вирус Эпштейна–Барр содержит пентапептидную последовательность в своем ядерном антигене (EBNA), которая гомологична с эпитопом ОБМ, главным белком миелиновой оболочки [39]. Антивирусные антитела или клеточно-опосредованный ответ на патоген перекрестно реагирует на ААГ миелина, что приводит к развитию воспаления. Данный механизм также подтверждается исследованием лимфоцитов у детей с ОДЭМ. В одном исследовании частота Т-клеточных линий, реагирующих на ОБМ, была повышена в 10 раз у пациентов с ОДЭМ по сравнению с пациентами с энцефалитами и здоровыми добровольцами из контрольной группы [21].

Воспалительный процесс запускается после того, как предполагаемый ААГ, например ОБМ, презентуется лимфоциту макрофагом или другой антиген – презентующей клеткой. Активированные Т-клетки мигрируют в ЦНС через посткапиллярные вены в периваскулярное пространство. В пространстве Вирхова–Робина Т-клетки вновь сталкиваются со своим родственником антигеном в контексте молекул человеческого лейкоцитарного антигена II класса (HLA), экспрессированных дендритными клетками [41]. Эта реактивация позволяет Т-клеткам мигрировать через пограничную глиальную мембрану и проникать в паренхиму мозга. Проникнув в ЦНС, Т-клетки, уже активированные по отношению к ААГ, взаимодействуют с антиген-презентирующей клеткой. ААГ в ЦНС являются белки миелина: ОБМ, протеолипидного белка, миелин-олигодендроцитарного гликопротеида (МОГ). Вид антигена определяет и топографию поражения. Антигены, представленные в компактном миелине – ОБМ и ПЛБ, вызывают повреждение в зонах с самыми плотными миелиновыми оболочками (спинной мозг и ствол мозга). Напротив, МОГ связан с повреждением проводников с тонкой миелиновой оболочкой, расположенных перивентрикулярно и в белом веществе мозжечка.

Таким образом, основной гипотезой иммунопатогенеза аутоиммунной вос-

палительной демиелинизации является положение об активном проникновении через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к антигенам миелина. Т-лимфоциты под действием ряда факторов активируются, пролифируют и «запускают» эффекторные реакции, повреждающие миелин и аксоны. Молекулы адгезии, хемокины, матриксная металлопротеиназа и другие клеточные факторы играют важную роль в возникновении и развитии заболевания. Уровни интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), -2, -4, -5, -6, -8, -10, интерферона- γ (ИФН- γ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и макрофагального воспалительного белка-1 β значительно повышены в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у больных ОДЭМ. Содержание гранулоцитарного колониестимулирующего фактора повышается в ЦСЖ в 38 раз. Повышение уровней ИФН- γ , ИЛ-6 и -8 достоверно коррелирует с цитозом и концентрацией белка в ЦСЖ у больных ОДЭМ [10].

В настоящее время допускается, что первичная системная активация Т-клеток монофазна и уменьшается при исчезновении провоцирующих факторов, например инфекции. Во время фазы уменьшения клинической и МРТ (магнитно-резонансная томография) активности возрастает системная продукция противовоспалительных цитокинов, таких как трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β) и ИЛ-10. Большое значение имеют также и местные факторы, ограничивающие повреждение, такие как элиминация аутореактивных Т-клеток или их апоптоз. Кроме того, один и тот же фактор в зависимости от стадии заболевания может играть двойную роль – про- и противовоспалительную. Так, одни и те же клетки, первоначально продуцирующие провоспалительные сигналы, позднее могут продуцировать противовоспалительные факторы. В исследованиях *in vitro* показана способность аутореактивных CD4+ Т-клеток и В-клеток продуцировать нейротрофические факторы. Процесс ремиелинизации начинается с активации и пролиферации астроцитов.

Клинический исход при ОДЭМ, подтвержденный нейровизуализацией, чаще всего демонстрирует полное выздоровление. Вместе с тем могут быть тонкие различия между восстановленным и неповрежденным миелином по толщине миелина, перераспределению каналов натрия, миелиновых пептидов, что создает уязвимость для повторного повреждения [42]. Возможно, этим объясняется наличие мультифазного ОДЭМ.

Гистопатологические проявления при ОДЭМ включают периваскулярную демиелинизацию и воспаление с обилием лимфоцитов и макрофагов.

Клинические особенности ОДЭМ

Диагноз определенного вирусного заболевания или проведение вакцинации чаще устанавливается в пределах 1-го месяца, предшествующего появлению неврологических симптомов. Заболевание с повышением температуры тела встречается у 50–75% детей за 4 недели до появления типичных неврологических симптомов [32]. Неврологические симптомы обычно появляются через 4–13 дней после инфицирования или вакцинации [6, 7, 19].

Начальные симптомы ОДЭМ часто включают лихорадку, рвоту, головную боль и вялость и могут сохраняться в период госпитализации [7, 43]. Начало заболевания острое с прогрессированием в течение нескольких часов до пика в днях. Прогрессирование неврологических симптомов наблюдается в течение 4–7 дней [6, 19]. Характерной особенностью является энцефалопатия, которая обычно развивается быстро в сочетании с многоочаговым неврологическим дефицитом [7]. Энцефалопатия проявляется изменением поведения: раздражительностью (иногда у подростков отмечается психоз), спутанностью сознания; угнетение сознания может варьироваться от вялости, сонливости до глубокой комы [44].

Эпилептические приступы встречаются только у трети пациентов [19]. Менингеальные симптомы нехарактерны для ОДЭМ, но если выявляются, то при постинфекционном ОДЭМ чаще, чем при поствакцинальном.

Выраженность неврологических симптомов зависит от места повреждения в ЦНС и, как правило, представлено симптомами поражения пирамидного тракта (монопарез, гемипарез), ствола головного мозга (альтернирующие синдромы), черепных нервов (невропатии, в т.ч. и двусторонний оптический неврит), мозжечка (атаксией). Афазия и сенсорные нарушения встречаются редко.

Симптомы поперечного миелита проявляются пара-, тетрапарезом с четким уровнем нарушения чувствительности при неврологическом осмотре. Верхние конечности могут быть вовлечены в процесс при демиелинизации на шейном уровне спинного мозга. Дыхательная недостаточность может наблюдаться при высоком цервикальном повреждении с распространением отека и воспаления в ствол головного мозга. Дисфункция кишечника и мочевого пузыря приводит к запорам и задержке мочи. Миелит как проявление ОДЭМ встречается только в четверти всех случаев ОДЭМ.

Острая фаза ОДЭМ обычно длится 2–4 недели. Больные обычно полностью выздоравливают, хотя некоторые имеют неврологические осложнения [6,7,19].

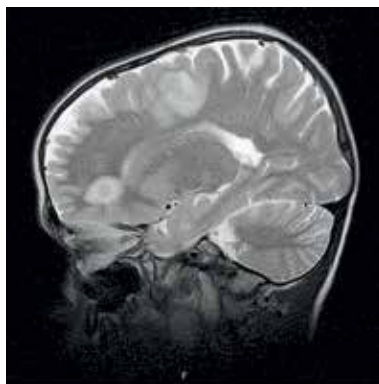
Острый геморрагический лейкоэнцефалит служит сверхострым вариантом ОДЭМ и может проявляться как:

- острый геморрагический лейкоэнцефалит (ОГЛ);
- острый геморрагический энцефаломиелит (ОГЭМ);
- острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит (ОНГЛ) Weston Hurs.

Эти геморрагические варианты по течению более острые и тяжелые, чем типичный ОДЭМ. Их симптоматика подобна ОДЭМ: менингизм, головная боль, судороги, многоочаговые неврологические симптомы, асимметричный неврологический дефицит и кома. Обычно им предшествует инфекция верхних дыхательных путей.

На МРТ головного мозга выявляется диффузные поражения белого вещества, часто крупные с отеком головного мозга [45–47]. Поражение белого вещества может быть обнаружено на МРТ в течение 72 часов после появ-

Рис. 1. Пациент РЭ. 13 лет.
МРТ ГМ T2 FLAIR



ления первых симптомов, но кровоизлияние можно не увидеть на T2 и T2 FLAIR режимах.

В ЦСЖ обычно обнаруживают увеличение числа нейтрофилов, эритроцитов и уровня белка. Некоторые пациенты при своевременной терапии выздоравливают, но прогноз по выживаемости и восстановлению неврологических функций при ОГЛ хуже, чем при ОДЭМ.

Диагностика ОДЭМ

Нейровизуализация. Наиболее достоверным методом и «золотым» стандартом диагностики ОДЭМ является МРТ головного и спинного мозга. МРТ повреждения лучше всего определяют на T2-ВИ и T2-FLAIR-режиме (рис. 1). На МРТ головного мозга выявляется многоочаговое поражение: очаги в церебральном и церебеллярном белом веществе, иногда в базальных ганглиях. Перивентрикулярные поражения и вовлечение *corpus callosum* являются редкостью при ОДЭМ по сравнению с рассеянным склерозом. Число очагов широко варьируется у пациентов с ОДЭМ. Например, S.N. Murthy et al. выявили от 4 до 56 очагов на исходной МРТ головного мозга у пациентов с ОДЭМ [8]. Поражения при ОДЭМ часто большие, хотя мелкие очаги диаметром <5 мм [6, 8, 19] также могут обнаруживаться. Иногда имеются крупные сливные очаги с перифокальным отеком, вызывающие масс-эффект — смещение окружающих структур. В крупных воспалительных участках могут отмечаться кровоизлияния (характерно для

Рис. 2. Пациент РЭ. 13 лет.
МРТ СМ T2



геморрагических форм). Поражения обычно двусторонние, асимметричные и, как правило, слабоокаймленные. Гипоинтенсивные очаги на T1-ВИ (т.е. черные дыры) не характерны для ОДЭМ [48, 49]. Серое вещество иногда поражается сочетанно с белым, особенно у детей [19, 50, 51], при этом наиболее часто повреждаются таламус и базальные ганглии и, как правило, симметрично. Поражение ствола мозга и спинного мозга на МРТ характерно для ОДЭМ. В спинном мозге типичны крупные сливные интрамедуллярные поражения, распространяющиеся на несколько сегментов (рис. 2). МРТ с контрастным усилением выявляет гомогенное накопление контрастного препарата в очагах поражения. Через несколько недель можно отметить уменьшение числа очагов в головном или спинном мозге и отсутствие новых очагов. Исчезновение или уменьшение очагов в головном или спинном мозге, по данным МРТ, через 6 месяцев после дебюта заболевания говорит в пользу подтверждения диагноза ОДЭМ. Однако, несмотря на нормализацию МРТ-картины, рекомендуется в течение 5 лет периодически проводить детям МРТ-контроль [52].

Лабораторные исследования. Изменения в ЦСЖ выявляются у

50–80% пациентов с ОДЭМ: лимфоцитарный плеоцитоз до 1000/мм³, небольшое повышение уровня белка (≤ 70 мг/дл). Олигоклональные полосы иммуноглобулина G (IgG) могут выявляться у 7–10% больных, но не являются специфичным маркером для ОДЭМ, они чаще обнаруживаются при рассеянном склерозе, также могут выявляться при хронических инфекциях ЦНС и невропатиях. В некоторых случаях ЦСЖ также может быть без изменений (нормальной).

У многих детей выявляются неспецифические признаки воспаления в анализе крови: лейкоцитоз — у 2/3 пациентов, ускоренное СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка.

На электроэнцефалограмме может отмечаться фоновая медленно-волновая биоэлектрическая активность, характерная для энцефалопатий.

Диагноз ОДЭМ основывается на клинико-рентгенологических особенностях. Не существует специфического биологического маркера или подтверждающего теста. Диагноз следует заподозрить у ребенка, у которого развиваются многоочаговые неврологические нарушения с энцефалопатией (например, спутанность сознания, чрезмерная раздражительность), особенно в тех случаях, когда неврологические симптомы появляются через одну-две недели после вирусной инфекции или вакцинации. В отсутствие специфических диагностических тестов ОДЭМ рассматривается как диагноз исключения. Заболевания, которые имитируют ОДЭМ, особенно те, которые требуют другого лечения, должны быть исключены. Что касается детей, то в первую очередь необходимо исключить нейроинфекцию (бактериальные и вирусные менингиты, энцефалиты).

У 40% детей с ОДЭМ в сыворотке крови выявляются аутоантитела (ААТ) — сывороточные IgG-АТ к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (анти-МОГ-АТ) [10]. Хотя анти-МОГ-АТ, скорее всего, неспецифичны для ОДЭМ, тем не менее некоторые авторы связывают их обнаружение с течением заболевания. У пациентов с анти-МОГ-АТ чаще встречаются крупные, двусторонние и широко распространенные поражения и продольный обширный поперечный миелит, по данным МРТ, вместе с тем отмечен также более благоприятный исход по сравнению с пациентами с отрицательным анти-МОГ АТ. Однако у пациентов с неизменно высоким титром анти-МОГ-АТ наблюдались рецидивы ОДЭМ [10, 53]. Таким образом, оценка титров анти-МОГ-АТ у пациентов с ОДЭМ может быть полезной для прогнозирования исхода заболевания. Для пациентов с обнаруженными титрами анти-МОГ-АТ повторное тестирование должно проводиться каждые 6 месяцев в течение не менее одного года. Уровень анти МОГ-АТ у пациентов с монофазным ОДЭМ уменьшался или становился отрицательным в течение нескольких месяцев—лет. Однако у пациентов с неизменно высоким титром анти-МОГ-АТ велик риск рецидива ОДЭМ.

МРТ головного и спинного мозга имеет большое значение в постановке диагноза ОДЭМ. МРТ в динамике иногда необходима для подтверждения диагноза ОДЭМ, т.к. развитие рецидивов с новыми поражениями на МРТ несовместимо с диагнозом монофазной ОДЭМ, и предполагает, что правильным диагнозом является либо мультифазная ОДЭМ, либо рассеянный склероз в зависимости от клинико-нейровизуализационных особенностей [7].

Диагностические критерии ОДЭМ у детей были предложены Международной исследовательской группой по рассеянному склерозу у детей (IPMSSG) в 2007 г. и обновлены в 2012 г. [54, 55].

Основные критерии:

- Первый эпизод многоочагового поражения ЦНС, предположительно воспалительной демиелинизации.
- Энцефалопатия в отсутствие других объективных причин (лихорадка, системное воспаление или постиктальное состояние).
- Изменения на МРТ в острой стадии заболевания.
- Отсутствие новых клинических и МРТ-признаков в течение ≥ 3 месяцев от дебюта.
- Типичные изменения на МРТ головного мозга:
 - большие (≥ 1 –2 см) повреждения с нечеткими границами, затрагивающие преимущественно белое вещество головного мозга;
 - отсутствие на T1 гипоинтенсивных повреждений;
 - допустимы поражения глубокого серого вещества.

Монофазный ОДЭМ. Клинические симптомы ОДЭМ обычно следуют за инфекционным заболеванием, хотя они могут колебаться по тяжести и развиваться в первые 3 месяца после начала заболевания [55]. Любые новые и флуктуирующие симптомы, возникающие в течение 3 месяцев после первого демиелинизирующего события, считаются частью одного и того же воспаления.

Мультифазный ОДЭМ. Мультифазный ОДЭМ определяется как два эпизода, соответствующих ОДЭМ с интервалом в 3 месяца, независимо от лечения глюкокортикостероидами (ГКС), но не сопровождающихся

Таблица Дифференциальный диагноз ОДЭМ

Нейроинфекции	Острые бактериальные и вирусные инфекции, болезнь Лайма, вирус Западного Нила, сифилис, ВИЧ
Митохондриальные заболевания	MELAS, амавроз Лебера, синдром Лея, NARP
Лейкодистрофии	Метахроматическая лейкодистрофия, адренолейкодистрофия, болезнь Александра
Дефицит витаминов	В ₁₂ -дефицит, фолиевая кислота
Опухоли ЦНС	Глиома, лимфома
Гранулематоз	Нейросаркоидоз, гранулематоз Вегенера
Другие аутоиммунные заболевания	Болезнь Бехчета, Шегрена, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка
Понтинный, экстрапонтинный миелолиз	
Гипоксически-ишемические поражения ЦНС перинатального генеза	

какими-либо дальнейшими событиями [55]. Второе событие ОДЭМ может включать или новый, или повторное появление предшествующих неврологических симптомов и результатов МРТ. По определению, как первое, так и второе событие должно включать клиническую картину энцефалопатии.

Рецидивы после второго обострения уже не согласуются с ОДЭМ и указывают на хроническое заболевание, такое как рассеянный склероз (РС) или заболевание спектра оптиконейромиелита (NMOSD — Neuromyelitis optica spectrum disorder) [55]. Первоначальный демиелинизирующий ОДЭМ-подобный эпизод считается первым обострением хронического заболевания.

Второе обострение, отмеченное через 3 или более месяцев после первого эпизода и при котором не наблюдается энцефалопатии, может рассматриваться как обострение РС, если результаты МРТ соответствуют радиологическим критериям диссеминации в пространстве или оптиконейромиелиту, если соответствует критериям NMOSD.

Дифференциальный диагноз

Спектр дифференциального диагноза достаточно широкий и будет предметом другой статьи (см. таблицу).

В первую очередь у ребенка с инфекционным, общемозговым и очаговым синдромами необходимо исключить нейроинфекцию (вирусный или бактериальный менингит, энцефалит). В отсутствие данных за нейроинфекцию дифференцировать необходимо с другими сходными демиелинизирующими заболеваниями:

- РС;
- неврит зрительного нерва;
- поперечный миелит;
- заболевания спектра оптиконейромиелита (NMOSD);
- другие редкие состояния.

Лечение

Иммунотерапия является стандартом терапии ОДЭМ. Внутривенное введение высоких доз ГКС является базисной терапией [56, 57]. ГКС могут быть назначены в период начальных проявлений заболевания и одновременно с антибиотиками и ациклови-

ром до исключения инфекционной этиологии болезни. Дополнительные варианты лечения включают внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и плазмаферез (ПФ) [20]. Однако эффективность этих методов лечения (ГКС, ВВИГ и ПФ) для ОДЭМ окончательно не доказана, т.к. не проводилось проспективных клинических исследований для определения оптимального лечения, включая дозу препарата и длительность терапии.

Применение ГКС изучено в нескольких обсервационных исследованиях: лечение ОДЭМ внутривенным введением метилпреднизолона (МП) (10–30 мг/кг/сут, максимальная доза — 1000 мг/сут) или дексаметазона (ДМ) (1 мг/кг/сут) в течение 3–5 дней, затем пероральный прием ГКС в течение 4–6 недель, привело к полному выздоровлению 60–90% пациентов [6, 7, 19]. При сравнении этих методов лечения внутривенное введение МП (n=21) ассоциировано с лучшим исходом (по Расширенной шкале инвалидизации), чем внутривенное введение ДМ (n=25), разница статистически значима [19]. К сожалению, данное исследование ограничено небольшим числом пациентов, отсутствием рандомизации и слепого лечения.

Также нет убедительного доказательства эффективности перорального приема ГКС после внутривенной пульс-терапии МП. В двух небольших наблюдательных исследованиях сообщается о более высокой частоте рецидивов у детей с ОДЭМ, получавших лечение более коротким курсом (3 недели или менее) по сравнению с более длительным лечением [6, 58].

Исходя из нашего опыта и рекомендаций других исследователей, иммуносупрессивную терапию ОДЭМ детям необходимо проводить внутривенным введением ГКС в высоких дозах в качестве начальной терапии. МП — 30 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 1000 мг) в течение пяти дней. Детям с сохраняющимися неврологическими симптомами после завершения внутривенного МП можно назначать ГКС перорально (преднизолон из расчета 1 мг/кг/сут, но не более 60 мг/сут), при улучшении состояния постепенное снижение дозы (по 2,5–5 мг через день) общая продолжительность лече-

ния должна составлять 6–8 недель. Некоторым пациентам (склонным к флюктуации неврологических симптомов) можно сохранить поддерживающую терапию низкими дозами преднизолона перорально более длительно или проводить ежемесячные внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), что для детей более предпочтительно.

ВВИГ необходим в качестве неотложной терапии пациентов с ОДЭМ, которые не реагируют на внутривенное введение МП [59–61] или в качестве начальной терапии ОДЭМ [11]. Доза ВВИГ должна быть высокой (2 г/кг массы тела на курс), курсовая доза вводится в течение 3–5 дней [59–62]. ПФ показан детям с ОДЭМ, не получавшим лечения ВВИГ и/или МП [63–66] или рефрактерных к МП и ВВИГ [66], а также пациентам с ОДЭМ в сочетании с миелопатией [67]. Предпочтительный режим — 6 обменов через день, состоящий от 1 до 1,5 объемов плазмы.

Лечение острого геморрагического лейкоэнцефалита. Как отмечено выше, прогноз по выживаемости и восстановлению неврологической функции хуже для гиперострых вариантов ОДЭМ, таких как острый геморрагический лейкоэнцефалит (ОГЛ), чем для типичных ОДЭМ. В некоторых публикациях сообщается о благоприятном исходе при рано начатом лечении большими дозами ГКС у детей [19, 68] и у взрослых [69] с сверхострым геморрагическим вариантом ОДЭМ. В другом клиническом случае у взрослого пациента с ОГЛ пролонгированная комбинированная иммуносупрессивная терапия (ГКС, циклофосфамид) и ПФ имели хороший эффект и отмечен благоприятный исход с полным восстановлением нарушенных функций [17].

Прогноз

Современные исследования ОДЭМ у детей показывают невысокую смертность или ее отсутствие, более ранние исследования свидетельствовали, что смертность от постинфекционных ОДЭМ достигала 5% [32]. Большинство детей с ОДЭМ полностью выздоравливают в течение 4–6 недель. Степень восстановления не зависит от тяжести заболевания. Полное восстановление может наблюдаться даже у детей

с амаврозом, тетрапарезом, находившихся в коме. В анамнезе (через 3–5 лет от момента заболевания) 60–90% детей, переболевших ОДЭМ, имеют минимальный неврологический дефицит или нормальный неврологический

статус [6–8, 18–19, 40]. Долгосрочный риск для развития РС составляет 25%.

Источник финансирования

Отсутствует.

Financing source

Absents.

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interests

Not declared.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Torisu H., Kira R., Ishizaki Y., et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev.* 2010;32:454–62. Doi: 10.1016/j.braindev.2009.10.006.
- Xiong C.H., Yan Y., Liao Z., et al. Epidemiological characteristics of acute disseminated encephalomyelitis in Nanchang, China: a retrospective study. *BMC Public Health.* 2014;14:111. Doi: 10.1186/1471-2458-14-111.
- Leake J.A., Albani S., Kao A.S., et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004;23:756.
- Yamaguchi Y., Torisu H., Kira R., et al. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology.* 2016;87:2006–15.
- Banwell B., Kennedy J., Sadovnick D., et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology.* 2009;72:232. Doi: 10.1212/01.wnl.0000339482.84392.bd.
- Dale R.C., de Sousa C., Chong W.K., et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000;123(Pt. 12):2407.
- Hynson J.L., Kornberg A.J., Coleman L.T., et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology.* 2001;56:1308.
- Murthy S.N., Faden H.S., Cohen M.E., Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics.* 2002;110:e21.
- Foris L.A., Dulebohn S.C. Acute Disseminated Encephalomyelitis. 2018.
- Brenton J.N., Banwell B.L. Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurotherapeutics.* 2016;13(1): 84–95. Doi: 10.1007/s13311-015-0396-0.
- Xiong C.H., Yan Y., Liao Z., et al. Epidemiological characteristics of acute disseminated encephalomyelitis in Nanchang, China: a retrospective study *BMC Public Health.* 2014;14:111. Doi: 10.1186/1471-2458-14-111.
- Pellegrino P., Carnovale C., Perrone V., et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis Onset: Evaluation Based on Vaccine Adverse Events Reporting Systems. *PLoS One.* 2013;8(10):e77766. Doi: 10.1371/journal.pone.0077766.
- Макаров Н.С. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и других воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Неврологический журнал.* 2015;20(6):4–9. Doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2015-20-6-4-9>. [Makarov N.S. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the Central nervous system. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2015;20(6):4–9. Doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2015-20-6-4-9>. (In Russ.).]
- Kushwaha S., Gupta A., Agarwal N., et al. Hyper acute demyelinating encephalomyelitis of childhood: a rare entity. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017;20(3):316–18. Doi: 10.4103/aian.AIAN_52_17.
- Бембеева Р.Ц. Острый диссеминированный энцефаломиелит. *Лечащий врач.* 2008;1:9. [Bembееva R.Ts. Acute disseminated encephalomyelitis. *Lechashchii vrach.* 2008;1:9. (In Russ.).]
- Gold R., Hartung H.P., Toyka K.V. Animal models for autoimmune demyelinating disorder of the nervous system. *Mol. Med. Today.* 2000;62:88–91.
- Seales D., Greer M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. A successful recovery. *Arch. Neurol.* 1991;48:1086–88.
- Mar S., Lenox J., Benzinger T., et al. Long-term prognosis of pediatric patients with relapsing acute disseminated encephalomyelitis. *J. Child. Neurol.* 2010;25:681–88. Doi: 10.1177/0883073809343320.
- Tenembaum S., Chamois N., Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology.* 2002;59:1224.
- Tenembaum S., Chitnis T., Ness J., et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007;68:23.
- Pohl-Koppe A., Burchett S.K., Thiele E.A., Hafler D.A. Myelin basic protein reactive Th2 T cells are found in acute disseminated encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 1998;91:19.
- Stüve O., Zamvil S.S. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr. Opin. Neurol.* 1999;12:395.
- Caldemeyer K.S., Smith R.R., Harris T.M., Edwards M.K. MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology.* 1994;36:216.
- David P., Baleriaux D., Bank W.O., et al. MRI of acute disseminated encephalomyelitis after coxsackie B infection. *J. Neuroradiol.* 1993;20:258.
- Kim S.C., Jang H.J., Han D.J. Acute disseminated encephalomyelitis after renal transplantation in patients with positive Epstein-Barr virus antibody. *Transplant. Proc.* 1998;30:3139.
- Shoji H., Kusuha T., Honda Y., et al. Relapsing acute disseminated encephalomyelitis associated with chronic Epstein-Barr virus infection: MRI findings. *Neuroradiology.* 1992;34:340.
- Apak R.A., Köse G., Anlar B., et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: report of 10 cases. *J. Child. Neurol.* 1999;14:198.
- Huber S., Kappos L., Fuhr P., et al. Combined acute disseminated encephalomyelitis and acute motor axonal neuropathy after vaccination for hepatitis A and infection with *Campylobacter jejuni*. *J. Neurol.* 1999;246:1204.
- Murthy J.M. MRI in acute disseminated encephalomyelitis following Semple antirabies vaccine. *Neuroradiology.* 1998;40:420.
- Stonehouse M., Gupte G., Wassmer E., Whitehouse W.P. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch. Dis. Child.* 2003;88:122.
- Benetto L., Scolding N. Inflammatory/ post-infectious encephalomyelitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004;75:22–8.
- Menge T., Hemmer B., Nessler S., et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch. Neurol.* 2005;62:1673.
- Magazi D., Wynand-Ndlovu L., Legwara P., Matlala B. Post-traumatic acute disseminated encephalomyelitis. *Radiol. Case Rep.* 2012;7(3):584. Doi: 10.2484/rcr.v7i3.584. eCollection 2012.
- Saifuddeen K., Ashraf V.V., Praveenkumar R. Acute disseminated encephalomyelitis presenting as an isolated mesodiencephalic junction lesion. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2017;8(3):441–42. Doi: 10.4103/jnrp.jnrp_493_16.
- Fenichel G.M. Neurological complications of immunization. *Ann Neurol.* 1982;12:119.
- Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М., 2003;160 с. [Shmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis. Moscow, 2003;160 p. (In Russ.).]
- Alter M., Zhenxin Z., Davanipour Z., et al. Multiple sclerosis and childhood infections. *Neurology.* 1986;36:1386–89.

38. Davies J.M. Molecular mimicry: can epitope mimicry induce autoimmune disease? *Immunol. Cell. Biol.* 1997;75:113–26.
39. Bray P.F., Luka J., Bray P.F., et al. Antibodies against Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) in multiple sclerosis CSF, and two pentapeptide sequence identities between EBNA and myelin basic protein. *Neurology*. 1992;42:1798.
40. Beatty C., Bowler R.A., Farooq O., et al. Long-Term Neurocognitive, Psychosocial, and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Pediatric-Onset Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr. Neurol.* 2016;57:64–73. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.003.
41. Greter M., Heppner F.L., Lemos M.P., et al. Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nat. Med.* 2005;11:328.
42. Whitaker J.N., Kirk K.A., Herman P.K., et al. An immunochemical comparison of human myelin basic protein and its modified, citrullinated form, C8. *J. Neuroimmunol.* 1992;36:135.
43. Brass S.D., Caramanos Z., Santos C., et al. Multiple sclerosis vs acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Pediatr. Neurol.* 2003;29:227.
44. Fridinger S.E., Alper G. Defining encephalopathy in acute disseminated encephalomyelitis. *J. Child. Neurol.* 2014;29:751. Doi: 10.1177/0883073813489732.
45. Lieberman A.P., Grossman R.I., Lavi E. Case of the month: April 1997—a 32 year old man with mental status changes and a severe occipital headache. *Brain Pathol.* 1998;8:229.
46. Kuperan S., Ostrow P., Landi M.K., Bakshi R. Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings. *Neurology*. 2003;60:721.
47. Mader I., Wolff M., Niemann G., Küker W. Acute haemorrhagic encephalomyelitis (AHM): MRI findings. *Neuropediatrics*. 2004;35:143.
48. Callen D.J., Shroff M.M., Branson H.M., et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009;72:968. Doi: 10.1212/01.wnl.0000338630.20412.45.
49. Verhey L.H., Branson H.M., Shroff M.M., et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011;10:1065. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70250-2.
50. Baum P.A., Barkovich A.J., Koch T.K., Berg B.O. Deep gray matter involvement in children with acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 1994;15:1275.
51. Abu Libdeh A., Goodkin H.P., Ramirez-Montealegre D., Brenton J.N. Acute Disseminated Encephalomyelitis: A Gray Distinction. *Pediatr. Neurol.* 2017;68:64–67. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.006. E.
52. Мельников М.В., Бойко О.В. Острый рассеянный энцефаломиелит и рассеянный склероз: открытые вопросы дифференциальной диагностики на примере клинического случая. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2012;112(9):52–8. [Mel'nikov M.V., Boiko O.V. Acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis: open questions of differential diagnostics on the example of clinical case. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Special issue).* 2012;112(9):52–8. (In Russ.)].
53. Nakamura Y., Nakajima H., Tani H., et al. Anti-MOG antibody-positive ADEM following infectious mononucleosis due to a primary EBV infection: a case report. *BMC. Neurol.* 2017;17(1):76. Doi: 10.1186/s12883-017-0858-6.
54. Krupp L.B., Banwell B., Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68:7–12.
55. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P., et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult. Scler.* 2013;19:1261–67. Doi: 10.1177/1352458513484547.
56. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J. Child. Neurol.* 2012;27:1408.
57. Gray M.P., Gorelick M.H. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr. Emerg. Care.* 2016;32:395.
58. Anlar B., Basaran C., Kose G., et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics*. 2003;34:194.
59. Kleiman M., Brunquell P. Acute disseminated encephalomyelitis: response to intravenous immunoglobulin. *J. Child. Neurol.* 1995;10:481.
60. Pradhan S., Gupta R.P., Shashank S., Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J. Neurol. Sci.* 1999;165:56.
61. Sahlas D.J., Miller S.P., Guerin M., et al. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 2000;54:1370.
62. Nishikawa M., Ichiyama T., Hayashi T., et al. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr. Neurol.* 1999;21:583.
63. Stricker R.B., Miller R.G., Kiprov D.D. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J. Clin. Apher.* 1992;7:173–79.
64. Balestri P., Grosso S., Acquaviva A., Bernini M. Plasmapheresis in a child affected by acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev.* 2000;22:123–26.
65. Miyazawa R., Hikima A., Takano Y., et al. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev.* 2001;23:424–6.
66. Khurana D.S., Melvin J.J., Kothare S.V., et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics*. 2005;116:431–26.
67. Greenberg B.M., Thomas K.P., Krishnan C., et al. Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology*. 2007;68:1614–17.
68. Rosman N.P., Gottlieb S.M., Bernstein C.A. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: recovery and reversal of magnetic resonance imaging findings in a child. *J. Child. Neurol.* 1997;12:448–54.
69. Klein C.J., Wijds E.F., Earnest F. Full recovery after acute hemorrhagic leukoencephalitis (Hurst's disease). *J. Neurol.* 2000;247:977–79.

Поступила / Received: 25.07.2018

Принята в печать / Accepted: 17.09.2018

Автор для связи: Р.Ц. Бембева — д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; e-mail: dr.bembeva@yandex.ru

Corresponding author: R.Ts. Bembeeva — MD, Prof. at the department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov RNRMU, Moscow, Russia; e-mail: dr.bembeva@yandex.ru