

Особенности рассеянного склероза в детском возрасте в Республике Татарстан

Хайбуллина А.Р.^{1,2}, Хабиров Ф.А.^{1,2}, Хайбуллин Т.И.^{1,2}

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ²Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ²Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13

Актуальной проблемой детской неврологии, с которой сталкиваются специалисты во всех странах, является рассеянный склероз (РС) у детей и подростков. До сих пор достоверно не определены ни причины возникновения, ни отдельные звенья патогенеза болезни, а меняющаяся современная картина клинической манифестации заболевания периодически усложняет своевременную диагностику даже у взрослых пациентов. В теме педиатрического РС таких вопросов еще больше.

Цель исследования — изучить распространенность и клинические особенности РС у детей в Республике Татарстан.

Материал и методы. Проведены обследование и анализ данных 128 детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет включительно. Обследование пациентов включало неврологический осмотр по классической схеме, нейровизуализационное исследование, нейрофизиологическое исследование, исследование ликвора. Диагноз выставлялся на основании актуальных на тот момент критериев Макдональда и Международной группы по изучению детского РС. Степень тяжести клинического состояния пациентов оценивали по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Результаты. РС был диагностирован в 99 случаях (77,3%), клинически изолированный синдром — в 10 (7,8%), острый рассеянный энцефаломиелит — в 5 (3,9%), двусторонний оптический неврит — у двух пациентов (1,6%), рассеянный энцефаломиелит — в одном случае (0,8%); другие заболевания ЦНС были диагностированы у 11 (8,6%) пациентов. Группу «Другие заболевания ЦНС» после проведенного углубленного обследования составили такие состояния, как церебральная ангиопатия, нейрофиброматоз, объемное образование головного мозга, структурная фокальная эпилепсия, последствия перенесенного вирусного энцефалита, наследственная лейкодистрофия. Среди пациентов преобладали девочки в возрасте 15–17 лет. В дебюте чаще наблюдались монофокальные проявления. Также отмечалось абсолютное преобладание ремиттирующего типа течения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о преобладании преимущественно ремиттирующего типа течения РС с монофокальным дебютом, что согласуется с данными других исследований РС в педиатрической практике.

Ключевые слова: рассеянный склероз; дифференциальная диагностика; детский возраст.

Контакты: Тимур Ильдусович Хайбуллин; timuur@gmail.com

Для ссылки: Хайбуллина АР, Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ. Особенности рассеянного склероза в детском возрасте в Республике Татарстан. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):22–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-22-25

Features of multiple sclerosis in childhood in the Republic of Tatarstan

Khaibullina A.R.^{1,2}, Khabirov F.A.^{1,2}, Khaibullin T.I.^{1,2}

¹Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

¹36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ²13, Vatutina St., Kazan 420021, Russia

Multiple sclerosis (MS) in children and adolescents is a genuine concern of pediatric neurology that specialists in all countries are dealing with. To date, neither the causes of onset nor the individual components of the pathogenesis of the disease have been reliably clarified, and the modern, changing picture of the clinical manifestation of the disease sometimes complicates timely diagnosis even in adult patients. There are more such questions in pediatric MS.

Objective: to study the prevalence and clinical features of MS in children in the Republic of Tatarstan.

Material and methods. We conducted a survey and data analysis of 128 children and adolescents aged 0 to 18 years inclusive. The examination of patients included neurological examination according to the classical scheme, neuroimaging examination, neurophysiological examination and cerebrospinal fluid examination. The diagnosis was based on the current (as of the time of diagnosis) criteria of McDonald and the International Pediatrics MS Study Group criteria. The severity of the patients' clinical condition was assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Results. MS was diagnosed in 99 cases (77.3%), clinically isolated syndrome — in 10 (7.8%), acute disseminated encephalomyelitis — in 5 (3.9%), bilateral optic neuritis — in two patients (1.6%), disseminated encephalomyelitis — in one case (0.8%); other central nervous system diseases were diagnosed in 11 (8.6%) patients. After a detailed examination, the group “other diseases of the central nervous system” included such conditions as cerebral angiopathy, neurofibromatosis, brain mass, structural focal epilepsy, sequelae of viral encephalitis, and hereditary leukodystrophy. Among the patients, girls aged 15–17 years predominated. Monofocal manifestations were more frequently observed at debut. Moreover, the absolute predominance of the remitting type of course was also noted.

Conclusion. The data obtained suggest a predominance of the predominantly remitting course type of MS with a monofocal onset, which is consistent with data from other studies of MS in pediatric practice.

Keywords: multiple sclerosis; differential diagnosis; childhood.

Contact: Timur Ildusovich Khaibullin; timuur@gmail.com

For reference: Khaibullina AR, Khabirov FA, Khaibullin TI. Features of multiple sclerosis in childhood in the Republic of Tatarstan. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):22–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-22-25

На 2020 г. в мире было зарегистрировано 2,8 млн случаев рассеянного склероза (РС), что составило 35,9 на 100 тыс. населения [1, 2]. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, число больных РС в России выросло с 80,5 тыс. человек в 2017 г. до 85,2 тыс. человек в 2019 г., при этом отмечается увеличение количества случаев на 10% за каждые 5 лет [3].

Актуальной проблемой детской неврологии, с которой сталкиваются специалисты во всех странах, является РС у детей и подростков. До сих пор достоверно не определены ни причины возникновения, ни отдельные звенья патогенеза болезни, а меняющаяся современная картина клинической манифестации заболевания периодически усложняет своевременную диагностику даже у взрослых пациентов. В теме педиатрического РС таких вопросов еще больше. Известно, что диагностические критерии Макдональда не являются до конца адаптированными для детских форм болезни. Тем не менее в клинических рекомендациях по РС имеется указание использовать критерии Макдональда 2017 г. для диагностики заболевания в дебюте у лиц младше 18 лет без наличия признаков энцефалопатии / общемозговой симптоматики [4–6]. Однако для детей с симптомами энцефалопатии и общемозговой симптоматикой, а также для детей младше 11 лет использование этих критериев остается спорным [7]. В таких случаях предлагается использование критериев Международной группы по изучению детского РС в редакции от 2013 г., но при этом же следует указать, что исследований, оценивающих характеристики данных критериев при заданных условиях, не проводилось [4, 8]. Предполагается, что описанные выше проблемы связаны с особенностями развития, строения и функционирования нервной и иммунной систем в детском возрасте, которые также изменчивы в зависимости от конкретного возрастного периода пациента. Это отражается на клинических проявлениях болезни, особенностях нейровизуализационной картины, данных лабораторных исследований, течении заболевания. Например, у детей чаще наблюдаются более высокие частота и тяжесть обострений заболевания, неполное купирование симптомов на фоне проведения пульсовой терапии, нередко судорожные приступы в дебюте болезни. Также существуют особенности анатомической локализации поражения центральной нервной системы (ЦНС). У детей чаще, чем у взрослых, очаги располагаются в структурах задней черепной ямки, реже поражается спинной мозг, хотя эти данные статически не подтверждены [9]. В другом исследовании, наоборот, авторы указывают на предрасположенность к поражению субтенториальных структур, связывая эти данные с каудомедиальным временным градиентом миелинизации, начинающейся со стволовых структур и лишь затем распространяющейся на мозжечок и остальные отделы головного мозга [10, 11]. У больных до 10-летнего возраста МРТ-картина чаще всего представлена только диффузными очагами, кроме того, может встречаться локальная атрофия таламуса и мозолистого тела. Другой осо-

бенностью является позитивная динамика в виде уменьшения очагов на фоне терапии [9]. В целом, очаговые изменения в дебюте заболевания у детей более выраженные, многочисленнее; очаги чаще, чем у взрослых, локализируются в белом веществе полушарий головного мозга, больше имеют тенденцию к слиянию, что приводит к сходству с проявлениями острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) и ошибочной диагностике. Необходимо также учитывать и толщину среза при проведении МРТ головного мозга в зависимости от возраста больного [12, 13]. Не менее важным аспектом диагностики РС у детей, как и у взрослых, является исследование цереброспинальной жидкости и определение олигоклональных полос. Согласно одному из исследований, у детей младше 11 лет доля случаев обнаружения 2-го типа синтеза IgG составляет лишь 43%, увеличиваясь до 63% в возрастной период 11–18 лет [14]. В другой работе было обнаружено, что у 44% детей с РС интратекально синтезируются IgM, а отсутствие такого синтеза было ассоциировано с развитием рецидива в течение двух лет и чаще наблюдалось среди лиц женского пола [15, 16]. Активно обсуждается роль воспалительных цитокинов, обнаруживаемых в цереброспинальной жидкости, их корреляция с уровнем олигоклональных полос у детей [17]. Все вышеуказанные факты еще раз подтверждают сложность диагностики РС у детей.

В Республике Татарстан на 2021 г. распространенность заболевания среди взрослого населения составила 62 на 100 тыс. человек, а заболеваемость — 4,1 на 100 тыс. в год. За период 2007–2021 гг. в Республике Татарстан зафиксировано 160 случаев РС с дебютом в детском возрасте, в 2022 г. — 20 случаев.

Цель исследования — изучить распространенность и клинические особенности РС у детей в Республике Татарстан.

Материал и методы. Нами были проведены обследование и анализ данных 128 детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет включительно, обратившихся в период с 2007 по 2022 г. за консультативной помощью в Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан (РКДЦ МЗ РТ). Все больные были обследованы амбулаторно. В каждом конкретном случае диагноз «рассеянный склероз» ставился согласно актуальным на тот момент критериям диагностики: Макдональда и Международной группы по изучению детского РС, с 2017 г. использовались критерии Макдональда в редакции 2017 г. Степень тяжести клинического состояния пациентов оценивалась по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Всего было обследовано 128 детей и подростков: 45 мальчиков (35,2%) и 83 девочки (64,8%), обратившихся за консультативной помощью в РКДЦ МЗ РТ для уточнения диагноза. Средний возраст пациентов составил 13,62 (2,5–18,0) года. Данные обрабатывались с использованием программного пакета Statistica 12.0.

Результаты. С направительным диагнозом РС обратились 65 детей (50,8%), с диагнозом демиелинизирующее заболевание ЦНС неуточненное — 12 (9,4%), рассеянный энцефаломиелит (РЭМ) и ОРЭМ — по 9 (7%) пациентов, ретробулбарный неврит (РБН) — 6 (4,7%), объемное образование головного мозга — 5 (3,9%) пациентов (рис. 1). В группу «Другие заболевания ЦНС» вошли 22 ребенка (17,2%). Последняя группа включила такие состояния, как фокальная эпилепсия, синдром вегетативной дисфункции, острый постинфекционный миелит, лейкодистрофия, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, прозопалия, энцефалопатия неясного генеза, множественная мононевропатия, перинатальная травма ЦНС, спазм аккомодации, вертеброгенно обусловленная цервикобрахиалгия.

После проведения дополнительных методов исследования пациентам были поставлены уточненные диагнозы (рис. 2).

РС был диагностирован в 99 случаях (77,3%), клинически изолированный синдром — в 10 (7,8%), ОРЭМ — в 5 (3,9%), двусторонний оптический неврит — у двух пациентов (1,6%), РЭМ — в одном случае (0,8%); другие заболевания ЦНС были диагностированы у 11 (8,6%) пациентов. Группу «Другие заболевания ЦНС» после проведенного углубленного обследования составили такие состояния, как церебральная ангиопатия, нейрофиброматоз, объемное образование головного мозга, структурная фокальная эпилепсия, последствия перенесенного вирусного энцефалита, наследственная лейкодистрофия.

Среди пациентов преобладали девочки в возрасте 15–17 лет.

При дальнейшем наблюдении у части пациентов с дебютом в детском возрасте произошла трансформация ремиттирующего РС во вторично-прогрессирующий тип течения. Среди наших пациентов преобладал ремиттирующий тип течения РС — 72,5%, вторично-прогрессирующий тип течения наблюдался в 16,5% и первично-прогрессирующий тип — в 1,8% наблюдений. При этом лишь в одном случае трансформация произошла в возрасте до 18 лет. В двух случаях (пациенты со вторично-прогрессирующим типом течения РС) заболевание закончилось летальным исходом.

Полифокальный дебют наблюдался в 44 случаях (44,4%), а монофокальный тип дебюта — в 55 наблюдениях (55,6%). В структуре монофокального дебюта преобладали стволовой дебют (n=19; 34,6%) и миелит (n=18; 32,7%). РБН составил 11 (20%) случаев. Полушарный дебют наблюдался у 7 (12,7%) пациентов.

Количество обострений от момента появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза составило: у 20 детей — одно обострение процесса, в 30 наблюдениях — два обострения, в шести случаях — три обострения и в семи случаях — более четырех обострений. Клинический диагноз РС был поставлен до наступления обострения 36 пациентам.

Оценка по шкале EDSS (в баллах) проводилась при первичном осмотре и в процессе последующего наблюдения (см. таблицу). Средний балл EDSS на момент постановки диагноза составил 3,18, а на момент последнего осмотра — 3,42.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о более частом выявлении заболевания у лиц женского пола после 15 лет. В дебюте чаще наблюдаются монофокальные проявления в виде стволовых нарушений.

Для постановки верного диагноза необходимо не менее двух перенесенных обострений заболевания. Лишь в 36 случаях РС был диагностирован в дебюте заболевания.

Преобладает ремиттирующий тип течения болезни, с трансформацией во вторично-прогрессирующее течение в старшем возрасте, в одном случае переход во вторично-прогрессирующий тип наблюдался у пациента до достижения им 18 лет. Два случая заболевания с вторично-прогрессирующим течением окончились летальным исходом.

Средний балл EDSS на момент постановки диагноза составил 3,18 (от 1 до 8) и 3,42 на момент последнего осмо-

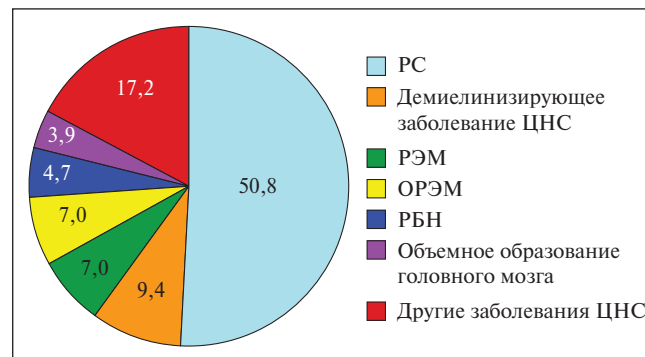


Рис. 1. Структура направительных диагнозов при первом обращении пациента за консультативной помощью, %

Fig. 1. The structure of referral diagnoses of patients on the first visit, %

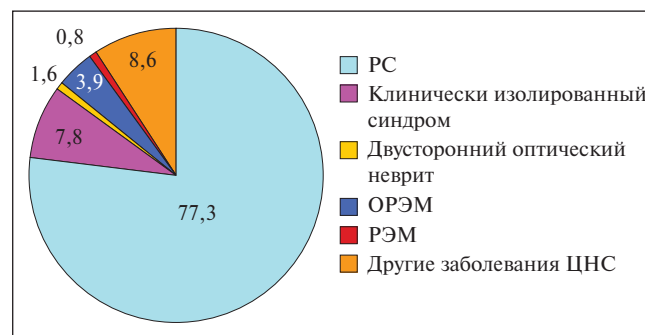


Рис. 2. Структура уточненных клинических диагнозов, %

Fig. 2. Structure of final clinical diagnoses, %

Динамика оценки по шкале EDSS в процессе наблюдения пациентов с диагностированным РС (n=99)

Dynamics of EDSS score during follow-up of patients with diagnosed MS (n=99)

Оценка по шкале EDSS	На момент постановки диагноза, n (%)	На момент последнего осмотра, n (%)
1–1,5 балла	15 (15,1)	19 (19,2)
2–4 балла	67 (67,8)	60 (60,7)
5–7 баллов	16 (16,1)	15 (15,1)
≥8 баллов	1 (1,0)	5 (5,0)

тра; это может указывать на то, что отмечаются легкие и средней тяжести нарушения, как в дебюте заболевания, так и при последующем наблюдении.

Большинство полученных данных согласуется с данными других исследований РС в педиатрической практике.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о преобладании преимущественно ремиттирующего типа течения РС с монофокальным дебютом, что согласуется с данными других исследований РС в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hawton A, Goodwin E, Boddy K, et al. Measuring the cost-effectiveness of treatments for people with multiple sclerosis: Beyond quality-adjusted life-years. *Multi Scler*. 2022 Mar;28(3):346-51. doi: 10.1177/1352458520954172. Epub 2020 Sep 3.
2. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, et al; US Multiple Sclerosis Prevalence Workgroup. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019 Mar 5;92(10):e1029-e1040. doi: 10.1212/WNL.0000000000007035. Epub 2019 Feb 15. Erratum in: *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):688.
3. Бойко АН, Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ. Рассеянный склероз: краткое руководство для практического врача. 4-е изд., испр. и доп. Казань: ИД «МедДоК»; 2020. 116 с. [Boyko AN, Khabirov FA, Khaibullin TI. *Rasseyannyy skleroz: kratkoe rukovodstvo dlya prakticheskogo vracha* [Multiple sclerosis: a brief guide for the doctor]. 4th ed., correct and additional. Kazan: Publishing House "MedDoc"; 2020. 116 p. (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз», 2022. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_ [Clinical guidelines for multiple sclerosis, 2022. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_ (In Russ.)].
5. Wong YYM, de Mol CL, van der Vuurst de Vries RM, et al. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Dec 14;6(2):e528. doi: 10.1212/NXI.0000000000000528
6. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Mar;2(3):191-204. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30026-9. Epub 2018 Feb 1.
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
8. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018 Mar 9;18(1):27. doi: 10.1186/s12883-018-1026-3
9. Бойко АН, Быкова ОВ, Сиверцева СА. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение. Москва: Изд-во «Медицинское информационное агентство»; 2016. 408 с. [Boyko AN, Bykova OV, Sivertseva SA. *Rasseyannyy skleroz u detey i podrostkov: klinika, diagnostika, lechenie* [Multiple sclerosis in children and adolescents: clinical picture, diagnosis, treatment]. Moscow: LLC "Publishing House "Medical Information Agency"; 2016. 408 p. (In Russ.)].
10. Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, et al. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology*. 2008 Sep 30;71(14):1090-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000326896.66714.ae
11. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jan;36(1):45-59. doi: 10.1007/s40263-021-00887-w. Epub 2021 Dec 23.
12. Vishwas MS, Chitnis T, Pienaar R, et al. Tract-based analysis of callosal, projection, and association pathways in pediatric patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Jan;31(1):121-8. doi: 10.3174/ajnr.A1776. Epub 2009 Oct 22.
13. Banwell B, Arnold DL, Tillema JM, et al. MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S88-96. doi: 10.1212/WNL.0000000000002787
14. Chabas D, Ness J, Belman A, et al; US Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology*. 2010 Feb 2;74(5):399-405. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ce5db0
15. De Meo E, Meani A, Moiola L, et al. Dynamic gray matter volume changes in pediatric multiple sclerosis: A 3.5 year MRI study. *Neurology*. 2019 Apr 9;92(15):e1709-e1723. doi: 10.1212/WNL.0000000000007267. Epub 2019 Mar 13.
16. Бембеева РЦ, Пиля СВ, Волкова ЭЮ. Рассеянный склероз у детей. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/07/4535460> [Bembееva RC, Piliya SV, Volkova EYu. *Rasseyannyy skleroz u detey* [Multiple sclerosis in children]. Available from: <https://www.lvrach.ru/2007/07/4535460> (In Russ.)].
17. Nohejlova H, Kayserova J, Capek V, et al. Paediatric onset of multiple sclerosis: Analysis of chemokine and cytokine levels in the context of the early clinical course. *Multi Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102467. doi: 10.1016/j.msard.2020.102467. Epub 2020 Aug 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.03.2023/11.06.2023/13.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Хайбуллина А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-7948-2035>

Хабиров Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>

Хайбуллин Т. И. <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>