

Трудности дифференциальной диагностики очагового поражения центральной нервной системы у детей (клинический случай)

Е.Ю. Скрипченко^{1, 2}, А.А. Вильниц¹, В.Е. Карев¹, Н.В. Скрипченко^{1, 2}, А.В. Суровцева¹,
Е.Н. Имянитов^{1, 3}, Н.В. Марченко¹, М.А. Бухалко¹, Е.Н. Суспицын^{1, 3}

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России;

Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9;

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Наталья Викторовна Скрипченко snv@niidi.ru

Очаговое поражение центральной нервной системы у детей может быть обусловлено как инфекционным поражением вещества головного и/или спинного мозга, так и аутоиммунным, и гипоксически-ишемическим поражением. Не исключена взаимосвязь этих патологических процессов. Трудности дифференциальной диагностики различных по генезу очаговых поражений центральной нервной системы связаны с отсутствием абсолютно специфических клинических и лабораторных данных. В этих случаях только биопсия мозга позволяет поставить окончательный диагноз. В статье представлен диагностически сложный случай острого диссеминированного энцефаломиелита у девочки-подростка с нетипичным постепенно прогрессирующим течением и развитием вегетативного состояния, несмотря на применение больших доз гормонов и внутривенных иммуноглобулинов в дебюте заболевания, с положительной динамикой на фоне длительной эмпирической противовирусной терапии. Только благодаря биопсии головного мозга подтверждено герпесвирусное повреждение головного мозга с дальнейшей трансформацией заболевания в рассеянный склероз.

Ключевые слова: дети, очаговое поражение центральной нервной системы, герпесвирусы, острый диссеминированный энцефаломиелит, рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания, магнитно-резонансная томография

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-63-73

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS DIFFICULTIES OF FOCAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN CHILDREN (A CLINICAL CASE)

E.Yu. Skripchenko^{1, 2}, A.A. Vilnits¹, V.E. Karev¹, N.V. Skripchenko^{1, 2}, A.V. Surovzeva¹,
E.N. Imyaninov^{1, 3}, N.V. Marchenko¹, M.A. Buhalko^{1, 2}, E.N. Suspitsin^{1, 3}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; 9 Prof. Popova St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Focal central nervous system damage can be a result of infectious process in brain or spinal cord, autoimmune or hypoxic-ischemic process and a relationship of these processes. Difficulties in differential diagnosis of variant pathogenic focuses in central nervous system are related with absence of specific clinical and laboratory data. In such cases brain biopsy can help to make right diagnosis. In this article we characterized a diagnostic process in teenage girl with progressive case of acute disseminated encephalomyelitis and vegetative status as complication, though she got large doses of steroids and intravenous immunoglobulins at the disease onset, with positive dynamic as a result of prolonged antiviral therapy. The diagnosis was made only by brain biopsy – we found herpesviral brain damage, further the disease transformed in multiple sclerosis.

Key words: children, focal central nervous system damage, herpesviruses, acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, demyelinated diseases, magnetic resonance imaging

Введение

В последние годы в 2 раза возросла частота органического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей, связанного как с воспалительными, так и гипоксически-ишемическими процессами,

следствием которых является демиелинизация и/или дегенерация нервных волокон [5]. Энцефалиты, диссеминированные энцефаломиелиты и рассеянный склероз (РС) являются наиболее частыми заболеваниями ЦНС, манифестирующими очаговым поражением

ЦНС у детей. Тяжесть поражения нервной системы, быстрота развития заболевания, высокая летальность (4–30 % случаев) и частота инвалидизации у детей обуславливают актуальность изучения этих заболеваний. Наличие общих причинно-значимых факторов, ряда универсальных патогенетических механизмов, схожесть клинических проявлений в дебюте, отсутствие абсолютных диагностически значимых критериев обуславливают необходимость своевременной дифференциальной диагностики для выбора тактики ведения, что определяет исход болезни. Демиелинизирующие заболевания ЦНС представляют собой полиморфную группу болезней, основным признаком которых является разрушение миелина белого вещества (реже – серого вещества) головного и спинного мозга в результате воспалительного процесса, чаще инфекционного и/или аутоиммунного, реже ишемически-метаболического, токсического характера [8]. Если при энцефалитах преобладает инфекционный генез повреждения мозговой ткани, то при остром диссеминированном энцефаломиелите (ОДЭМ) и, особенно, при РС – аутоиммунный, триггером которого может быть инфекционный агент [8]. Очаги демиелинизации в ЦНС у детей могут быть монофокальными с поражением 1 участка ЦНС (поперечный миелит, ретробульбарный неврит и т.д.) или мультифокальными, иногда с проявлениями энцефалопатии; течение заболевания может быть монофазным или включать повторные эпизоды демиелинизации с поражением тех же зон ЦНС или вовлечением новых [1, 8]. Наиболее частыми заболеваниями детей-подростков являются ОДЭМ и рецидивирующе-ремиттирующий РС. ОДЭМ, также называемый постинфекционным энцефаломиелитом и иммуноопосредованным энцефаломиелитом, представляет собой мультифокальное однофазное (в редких случаях мультифазное) воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, при котором вовлекаются несколько областей белого вещества (редко серое вещество и спинной мозг), чаще встречается после недавних (перенесенных за 1–2 нед до дебюта) вирусных или бактериальных инфекций или, реже, после вакцинации, хотя конкретный этиологический агент верифицируется не всегда [1, 2]. Заболеваемость в детской популяции колеблется от 0,07–0,40 случая на 100 тыс. детей. При мультифазном течении ОДЭМ риск трансформации в РС составляет до 15–20 % [8]. Среди факторов, способствующих трансформации ОДЭМ в РС, рассматривают женский пол, инфицированность вирусом Эпштейна–Барр, низкий уровень витамина D, курение, наличие определенных генетических аллелей (HLA DRB1*1501, рецептор IL-2 и рецептор IL-7) [2–4, 6]. Установление диагноза РС основывается, прежде всего, на клинических проявлениях и результатах магнитно-резонансной томографии (МРТ), однако для уточнения диагноза часто требуется

проведение МРТ в динамике. Дополнительные исследования, такие как исследование цереброспинальной жидкости, аутоиммунное и генетическое тестирование, а иногда и даже биопсия мозга, могут потребоваться для проведения дифференциальной диагностики с новообразованиями, инфекциями, системными ревматологическими расстройствами, изолированным ангиитом ЦНС, митохондриальной болезнью и лейко-дистрофией [8, 9–15].

В качестве примера трудностей дифференциальной диагностики между ОДЭМ и РС приводим собственное клиническое наблюдение подростка, поступившего в клинику ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ)» ФМБА России в мае 2017 г.

Клинический случай

Пациентка Р., 15 лет, находилась в клинике ДНКЦИБ с мая по июль 2017 г. Из анамнеза: ранний анамнез не отягощен, ребенок рос и развивался по возрасту, посещал 8-й класс общеобразовательной школы, учился на «отлично». С ноября 2016 г. девочка чаще стала уставать, периодически жаловалась на головную боль, стала более замкнутой; к врачу не обращались, связывая данные жалобы с большими школьными нагрузками. 09.02.2017 впервые пожаловалась на онемение половины лица. В течение последующих 2 дней жаловалась на головокружение, выраженную слабость; появились речевые нарушения (невнятно говорила). Обследована в режиме дневного стационара по месту жительства: 17.02.2017 (9-й день от начала заболевания) проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга – патологии не выявлено. Состояние расценено как функциональное невротическое расстройство, и с данным диагнозом девочка выписана из стационара. По инициативе родителей в течение недели проходила лечение у психотерапевта – без эффекта. В динамике: по квартире передвигалась только с поддержкой, усугублялись речевые нарушения, жаловалась на ухудшение зрения.

03.03.2017 (22-й день): нарастание слабости, многократная рвота на фоне нормальной температуры. В течение 5 сут амбулаторно получала симптоматическое лечение (энтеросгель, смекта). В динамике перестала самостоятельно передвигаться.

09.03.2017 (28-й день): с 8 утра резкая слабость, рвота желчью, нарушение сознания до уровня сопора. Госпитализирована с диагнозом «отравление, острый живот (?)». При поступлении в соматическом статусе без особенностей. Сознание сомнолентное, вне осмотра лежит с закрытыми глазами, резко снижена спонтанная двигательная активность; реакция на обращенную речь – открывает глаза, следит за предметом, односложно тихо отвечает на вопросы, в пространстве и времени не ориентируется, инструкции выполняет после повторных обращений, быстро истощается.

Таблица 1. Результаты параклинического обследования пациентки Р., 15 лет

Table 1. Results of paraclinical testing of patient R., 15 y. o.

Вид исследования Examination	Результат Result
Токсикологическое исследование Toxicological examination	Наркотические вещества, психотропные средства, синтетические каннабиоиды — отрицательно No recreational drugs, psychotropic drugs, or synthetic cannabinoids were detected
Клинический и биохимический анализ крови, D-димер, липидограмма Complete blood count, liver function tests, D-dimer, lipid profile	Норма Within the normal limits
Исследование цереброспинальной жидкости Cerebrospinal fluid analysis	10.03.2017: цитоз — 0, белок — 0,52 г/л, глюкоза — 4,9 ммоль/л; 10.03.2017: cell count — 0, protein — 0.52 g/L, glucose — 4.9 mmol/L; 13.03.2017: цитоз — 0; белок — 0,49 г/л, глюкоза — 2,58 ммоль/л 13.03.2017: cell count — 0, protein — 0.49 g/L, glucose — 2.58 mmol/L
Исследование крови и цереброспинальной жидкости методом полимеразной цепной реакции Examination of blood and cerebrospinal fluid using polymerase chain reaction	Энтеровирус, вирус простого герпеса, вирус герпеса человека VI типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус клещевого энцефалита — отрицательно No DNA of enterovirus, herpes simplex virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus or tick-borne encephalitis virus was detected
Иммуноферментный анализ крови Serological testing using enzyme-linked immunosorbent assay	Данных, указывающих на активацию вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, не получено. Антитела к вирусу клещевого энцефалита и боррелиям — отрицательно No evidence of viral activation (including herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein–Barr virus) was found. No antibodies against borrelias and tick-borne encephalitis virus were detected
Анализ крови на сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатит Blood tests for syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis	Отрицательно Negative
Анализ крови на трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, антитела к тиреоидной пероксидазе, кортизол Assessment of serum levels of triiodothyronine, thyroxine, thyroid stimulating hormone, anti-thyroid peroxidase antibodies, cortisol	Норма Within the normal limits

Исследование черепных нервов — без патологии. Глубокие рефлексы симметричные, средней живости. Чувствительных нарушений не выявлено, пальценосовую пробу выполняет. Менингеальные знаки отрицательные. Самостоятельно не садится, не ходит. Данные обследования представлены в табл. 1.

14.03.2017 (32-й день от начала заболевания) пациентке выполнена МРТ головного мозга.

Установлен диагноз ОДЭМ, проведены пульс-терапия метилпреднизолоном, курс внутривенного введения иммуноглобулина, 3 сеанса плазмафереза, терапия цефоперазоном, глутилином. Несмотря на проводимую терапию, с 04.04.2017 отмечены углубление нарушения сознания, нарастание очаговой неврологической симптоматики. Сознание сомнолентное, пациентка инструкции не выполняет, периодически на голос открывает глаза, вербальная продукция отсутствует. Взгляд

не фиксирует, двухсторонний мидриаз, фотореакция вялая. Расходящееся косоглазие, нистагм вертикальный, горизонтальный с ротаторным компонентом. Выраженный псевдобульбарный синдром, пациентка находилась на зондовом питании, мышечный тонус изменен по экстрапирамидному типу. Положительные рефлексы орального автоматизма. Резко оживлены сухожильные рефлексы, брюшные рефлексы отсутствуют. МРТ в динамике выполнена 04.04.2017 (рис. 2, табл. 2).

Пациентка, проживающая в дальневосточном регионе, консультирована заочно. Анализ МРТ показал, что в сравнении с данными исследования от 14.03.2017 имеет место отрицательная динамика: появление новых очагов, увеличение перифокального отека около очагов, увеличение накопления контрастного вещества в очагах (нарушение гематоэнцефалического барьера) (табл. 2). Состояние расценено как недифференцированное

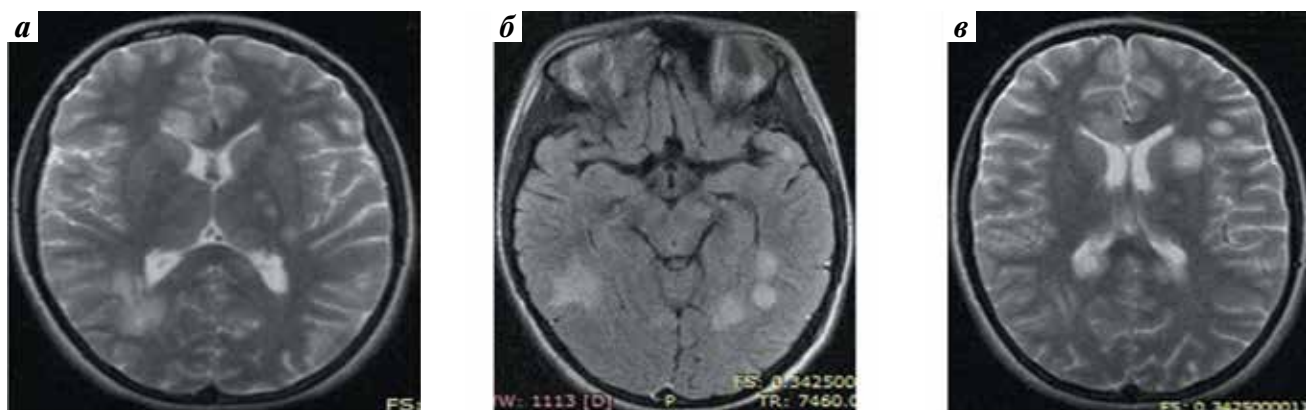


Рис. 1. Пациентка Р., 15 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга (14.03.2017): в правой и левой гемисферах субкортикально в глубоких отделах лобной, теменной, височной доли, обеих полушариях мозжечка, продолговатом мозге, левой половине моста, левой ножке мозга, вентролатеральных ядрах таламуса, паравентрикулярной зоне визуализируются множественные разнокалиберные очаги диаметром от 0,5 до 1,8 см (а, б), отмечается накопление контрастного вещества отдельными участками очагов (в)

Fig. 1. Patient R., 15 y. o. Magnetic resonance image of the brain (14.03.2017): multiple foci with a diameter between 0.5 and 1.8 cm (a, б) and accumulation of contrast medium in some of them (в) are detected in subcortical layers of both hemispheres (in frontal, parietal, and temporal lobes), both hemispheres of the cerebellum, medulla oblongata, left side of the pons, left cerebral peduncle, ventrolateral nuclei of the thalamus and paraventricular area



Рис. 2. Пациентка Р., 15 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного и шейного отделов спинного мозга (04.04.2017): в белом веществе лобных, теменных, височных долей, в левой ножке среднего мозга, левых отделах моста, верхних и средних ножках моста, продолговатом мозге, валике мозолистого тела, обеих гемисферах мозжечка визуализируются множественные полиморфные сливного характера очаги патологического МР-сигнала. Немногочисленные очаги в лобной, теменной долях левой гемисферы, затылочных долях с умеренно выраженным масс-эффектом за счет перифокального отека. Очаг демиелинизации на уровне С4–5. Картина соответствует острому диссеминированному энцефаломиелииту

Fig. 2. Patient R., 15 y. o. Magnetic resonance image (MRI) of the brain and cervical spinal cord (04.04.2017): multiple polymorphic confluent pathological foci are detected in the white matter of the frontal, parietal, and temporal lobes, left cerebral peduncle, left side of the pons, superior and middle cerebellar peduncles, medulla oblongata, splenium and both hemispheres of the cerebellum. Several foci with moderate mass effect due to perifocal edema are observed in the frontal and parietal lobes of the left hemisphere, and both occipital lobes. A demyelination focus is detected at the level of C4–5. MRI findings coincide with those typical of acute disseminated encephalomyelitis

демиелинизирующее заболевание ЦНС, острый диссеминированный энцефаломиелит под вопросом. Даны рекомендации продолжить противовирусную (реаферон, панавир), ноотропную и нейрометаболическую терапию. Рекомендован перевод в ДНКЦИБ.

При дальнейшем наблюдении на фоне проводимой терапии состояние пациентки стабилизировалось, однако оставалось тяжелым. Состояние на 24.04.2017 расценивалось как вегетативное; пациентка инструкции не выполняет, редко открывает глаза, на осмотр, обращенную речь и болевые раздражители не реагирует. Зрачки равные, фотореакция вялая. Расходящееся косоглазие,

нистагм вертикальный, горизонтальный с ротаторным компонентом, частичная атрофия зрительных нервов. Выраженный псевдобульбарный синдром, пациентка находится на зондовом питании. Мышечный тонус изменен по смешанному типу с преобладанием пирамидной симптоматики. Положительные рефлексы орального автоматизма. Резко оживлены сухожильные рефлексы, брюшные рефлексы отсутствуют. Спонтанный симптом Бабинского. Функции тазовых органов не нарушены.

Контрольная МРТ головного и спинного мозга выполнена 21.04.2017 (рис. 3).

Таблица 2. Динамика данных магнитно-резонансной томографии пациентки Р., 15 лет

Table 2. Dynamics of pathological changes detected by magnetic resonance imaging in patient R., 15 y. o.

Область головного мозга Region of the brain	Исследование от 14.03.2017 Examination dated 14.03.2017		Исследование от 04.04.2017 Examination dated 04.04.2017	
	Очаги справа Foci at the right side	Очаги слева Foci at the left side	Очаги справа Foci at the right side	Очаги слева Foci at the left side
Лобная доля Frontal lobe	2	3	5	6
Базальные ядра Basal nuclei	1	1	2	2
Теменная доля Parietal lobe	—	1	3	2
Затылочная доля Occipital lobe	1	1	2	1
Височная доля Temporal lobe	3	4	4	4
Мозолистое тело Corpus callosum	1 (колени), 1 (тело), 1 (щипцы) 1 (genu), 1 (corpus), 1 (forceps)	1 (щипцы) 1 (forceps)	1 (колени), 1 (тело), 2 (щипцы) 1 (genu), 1 (corpus), 2 (forceps)	2 (щипцы) 2 (forceps)
Средний мозг Midbrain	—	2	—	2
Мост Pons	—	1	1	2
Мозжечок Cerebellum	2	2	2	2
Продолговатый мозг Medulla oblongata	1		2	
Спинальный мозг Spinal cord	Обследование не проводили Was not examined		Очаг в спинном мозге на уровне C4–5 справа (размером около 5 мм); очаг на уровне Th10, вытянутый, размером около 27 × 5 мм A 5 mm size focus in the spinal cord at the level of C4–5 at the right side; a 27 × 5 mm elongated focus at the level of Th10	
Исследование с контрастированием Contrast-enhanced examination	Накопление контрастного вещества фрагментарное, слабое, единичными очагами Single foci of contrast agent accumulation		Контрастное вещество накапливают все очаги, интенсивно и гомогенно в центре и на периферии Contrast agent is intensively accumulated by all foci; homogeneous accumulation in the center and periphery	

Пациентка 04.05.2017 переведена в ДНКЦИБ с диагнозом ОДЭМ. При поступлении состояние крайне тяжелое, вегетативное, пациентка контакту не доступна, выраженный псевдобульбарный синдром, спастический тетрапарез. Проведено комплексное лабораторное (табл. 3), нейрофизиологическое и МРТ-обследование. На электроэнцефалограмме доминирует полиритмическая активность с выраженным снижением биоэлектрической активности головного мозга; очаговых изменений и типичной эпилептиформной активности не выявлено. При исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов регистрируются корковые пики повышенной амплитуды (20 мкВ

при норме 6 мкВ), несколько замедленной латентности; грубого нарушения проведения по соматосенсорным путям не зарегистрировано. При исследовании акустических стволовых вызванных потенциалов регистрируются четкие ответы стволового уровня с двух сторон, несколько удлинен интервал I–V справа (4,7 мс при норме 4 мс); грубого нарушения проведения по стволовым слуховым путям не зарегистрировано. Электронейромиографических данных, указывающих на выраженное нарушение проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов верхних и нижних конечностей с двух сторон, на момент исследования не выявлено.

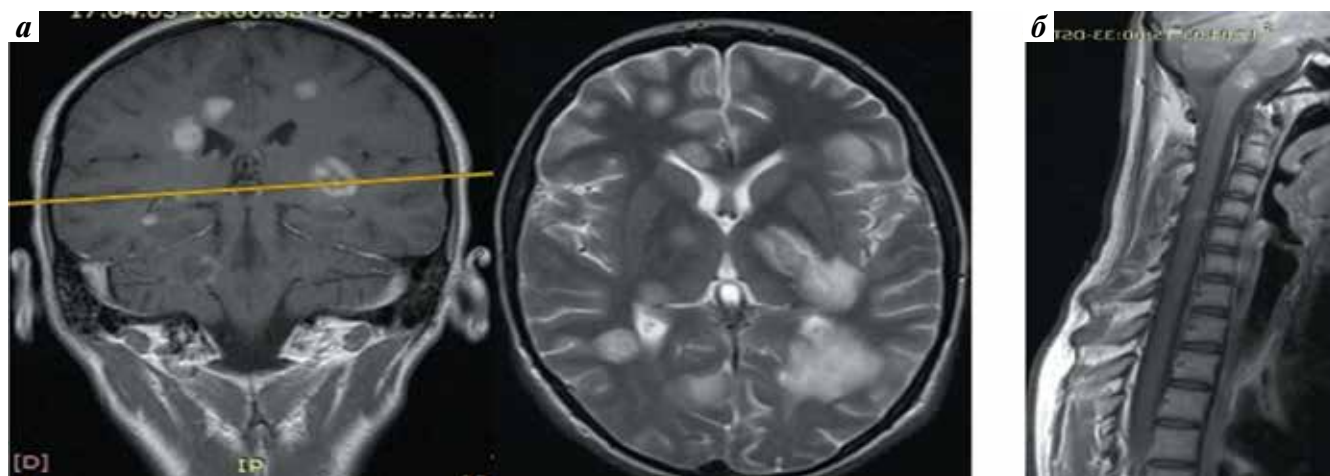


Рис. 3. Пациентка Р., 15 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного (а) и шейного (б) отделов спинного мозга (21.04.2017): множественные очаги демиелинизации размером от 0,6 до 2,2 см, после введения контрастного вещества некоторые очаги накапливают его. Динамика в сравнении с данными исследования от 04.04.2017: регресс выраженности накопления контрастного вещества в виде сохранения его фиксации по периферии меньшей части очагов, уменьшение отека мозговой ткани около всех очагов, появление нового очага размером около 8 мм субкортикально на уровне постцентральной извилины справа, увеличение очагов в полюсе правой лобной и височной долей

Fig. 3. Patient R., 15 y. o. Magnetic resonance image (MRI) of the brain (a) and cervical (b) spinal cord (21.04.2017): multiple demyelination foci of 0.6 to 2.2 cm can be observed; some foci accumulate contrast agent. Compared to MRI dated 04.04.2017, there is a decreased accumulation of contrast medium (it is primarily at the periphery and detected in fewer foci), reduced edema of the brain tissue near all foci, emergence of a new subcortical 8 mm lesion at the level of the postcentral gyrus (right side), and enlargement of the foci located at the poles of the right frontal and temporal lobes

Таблица 3. Лабораторное обследование пациентки Р., 15 лет

Table 3. Results of laboratory testing of patient R., 15 y. o.

Вид исследования Examination	Результат Result
Клинический анализ крови, мочи; биохимический анализ, липидограмма, коагулограмма Complete blood count, liver function tests, clinical urine tests, lipid profile, coagulation tests	Норма Within the normal limits
Исследование цереброспинальной жидкости (05.05.2017) Cerebrospinal fluid analysis (05.05.2017)	Цитоз — 5/3, белок — 0,7 г/л Cell count — 5/3, protein — 0.7 g/L
Этиологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости методами полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, иммуноцитохимии (герпес-вирусы, энтеровирусы, боррелии, вирус клещевого энцефалита, токсоплазмы) Detection of a probable etiological agent (herpesviruses, enteroviruses, borrelias, tick-borne encephalitis virus and toxoplasms) in blood and cerebrospinal fluid using polymerase chain reaction, enzyme-linked immunosorbent assay and immunocytochemical testing	Данных, указывающих на инфекционную природу заболевания, не получено No evidence of infection was found
Антитела к NMDA-рецепторам глутамата Detection of anti-NMDA-glutamate receptors antibodies	<1:10 (антител не обнаружено) <1:10 (no antibodies detected)
Антитела к аквапорино-4 (исключение оптикомиелита Девика) Detection of anti-aquaporin-4 antibodies (to exclude neuromyelitis optica)	<1:10 (антител не обнаружено) <1:10 (no antibodies detected)
Выявление олигоклонального иммуноглобулина IgG в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови Detection of oligoclonal IgG in serum and cerebrospinal fluid	Определен патологический тип синтеза IgG: олигоклональный IgG (OCB ⁺) в цереброспинальной жидкости и поликлональный IgG в сыворотке крови (II тип синтеза) Oligoclonal IgG bands were detected in cerebrospinal fluid; polyclonal IgG was detected in serum (type II synthesis)

Окончание таблицы 3

End of the table 3

Вид исследования Examination	Результат Result
Комплексное обследование на предмет системных васкулитов (антитела к эндотелиальным клеткам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антиядерный фактор, антитела к C1q фактору комплемента), антифосфолипидного синдрома (гомоцистеин) Diagnostics of systemic vasculitis (detection of antibodies against endothelial cells, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, antinuclear antibodies, and anti-C1q antibodies) and antiphospholipid syndrome (measurement of homocysteine level)	Отрицательно Negative
Витамин D, 25-гидроксикальциферол Vitamin D, 25-hydroxycalciferol	15,69 нг/мл (норма – 30–70 нг/мл) 15.69 ng/mL (normal range: 30–70 ng/mL)

С момента поступления в ДНКЦИБ пациентка получала противовирусную (фамвир, затем рибавирин), ноотропную и нейрометаболическую (пирацетам, цитопластин, мидокалм, фенибут, витамины D, A, E, витамины группы B) терапию, лечебную физкультуру, массаж. На этом фоне отмечена положительная динамика в виде восстановления сознания, глотания, речи, улучшения двигательной активности. Пациентка начала самостоятельно переворачиваться в постели, сидеть с опорой, есть самостоятельно (активно пользуясь левой рукой). Сохранились нарушения зрения, дизартрия, спастический тетрапарез, более выраженный в правых конечностях.

Повторная МРТ головного и спинного мозга выполнена 05.06.2017 (рис. 4).

При проведении диффузионно-тензорной трактографии определяется снижение фракционной анизотропии в крупных очагах в 1,5 раза по сравнению с неизменной тканью. Снижение значения фракционной анизотропии свидетельствует об уменьшении плотности

направленных в одном направлении протонов (жидкости), что может соответствовать как атрофическим изменениям, так и в части очагов — отечному процессу. При построении 3D-трактограмм деструкции кортиспинальных трактов и мозолистого тела не выявлено (рис. 5).

На основании анализа всех проведенных МРТ-исследований в динамике можно сделать вывод о значительном увеличении числа и размеров очагов в головном мозге в период с марта по апрель 2017 г., а также о появлении единичных небольших субкортикальных очагов за период с апреля по июнь 2017 г. Сохраняется нарушение гематоэнцефалического барьера, о чем свидетельствуют волнообразное (по времени и интенсивности) накопление контрастного вещества в очагах, увеличение интенсивности отека мозговой ткани вокруг очагов. МР-картина многоочагового поражения головного мозга неспецифична, имеются различные по степени выраженности изменений и по характеру трансформации очаги (от слоистого кистозно-некротического процесса до участков

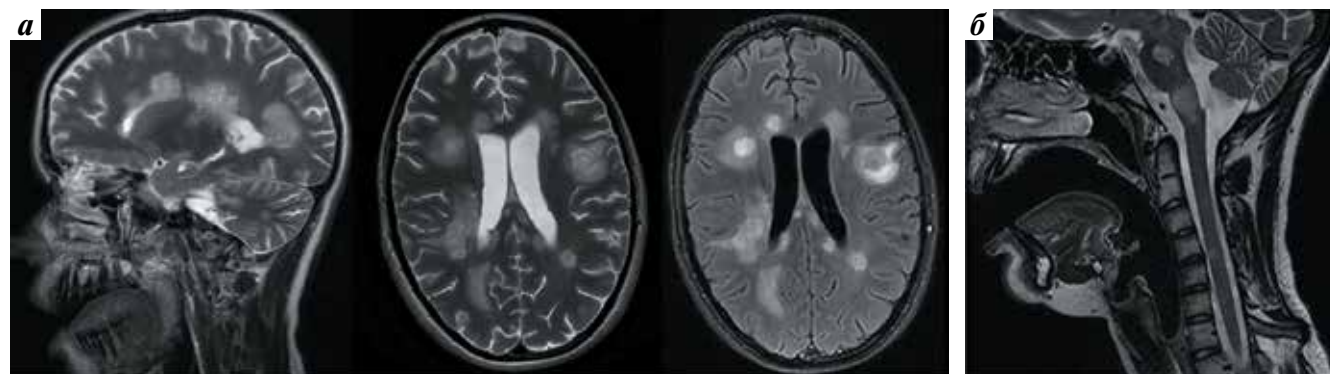


Рис. 4. Пациентка Р., 15 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного (а) и шейного (б) отделов спинного мозга (05.06.2017): при исследовании в динамике по сравнению с данными исследования от 21.04.2017 сохраняется многоочаговое поражение центральной нервной системы; часть очагов накапливают контрастное вещество, очаги приобрели более отчетливую округлую форму

Fig. 4. Patient R., 15 y. o. Magnetic resonance image of the brain (a) and cervical (b) spinal cord (05.06.2017): multifocal lesions of the central nervous system are still detected; lesions acquired more distinct rounded shape, some of them accumulate contrast agent

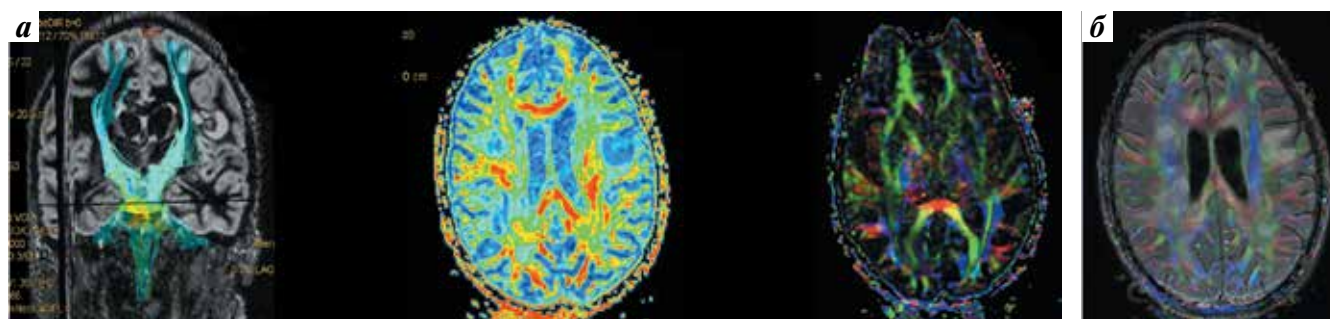


Рис. 5. Пациентка Р., 15 лет. Результаты диффузионно-тензорной трактографии головного мозга (05.06.2017): определяется снижение фракционной анизотропии в крупных очагах в 1,5 раза по сравнению с неизменной тканью; деструкция кортико-спинальных трактов, мозолистого тела не выявлена

Fig. 5. Patient R., 15 y. o. Diffusion-tensor tractography image of the brain (05.06.2017): a 1.5-fold decrease of fractional anisotropy is detected in large foci (compared to intact tissues); no destruction of cortico-spinal tracts or corpus callosum is observed

Таблица 4. Дифференциальный диагноз демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы пациентки Р., 15 лет

Table 4. Differential diagnosis of demyelinating disorder of the central nervous system in patient R., 15 y. o.

Заболевание Disease	Данные в пользу диагноза Evidence supporting the diagnosis	Данные, противоречащие диагнозу Contradictory evidence
Острый диссеминированный энцефаломие- лит Acute disseminated encephalomyelitis	Энцефалопатия; диффузные плохо разграни- ченные очаги преимущественно в белом веществе головного мозга Encephalopathy; diffuse poorly demarcated lesions located primarily in the white matter of the brain	Подострое начало; прогрессирующее течение; отсутствие положительной динамики в ответ на проводимую терапию в период манифестации Subacute onset, disease progression, no positive dynamics in response to therapy
Оптикомиелит Девика Neuromyelitis optica (Devic's disease)	Наличие зрительных нарушений и патологи- ческого очага в спинном мозге Visual impairments and presence of pathological focus in the spinal cord	Двухсторонние зрительные нарушения; очаг в спинном мозге менее 3 сегментов; отсутст- вие аутоантител к аквапорино-4 Bilateral visual impairment; a lesion in the spinal cord (less than 3 segments); no anti-aquaporin-4 antibodies
Болезнь Марбурга Marburg's disease	Поражение ствола мозга с выраженными двигательными расстройствами, бульбарным синдромом, глазодвигательными нарушениями; длительность от нескольких недель до несколь- ких месяцев; нарушение сознания вплоть до комы; очаговые изменения большого размера, локализующиеся в белом веществе, на томограмме Brainstem lesions with pronounced motor disorders, bulbar syndrome, and oculomotor disorders; duration: from several weeks to several months; impaired consciousness, including coma; large focal lesions in the white matter	Заболевание заканчивается летально в течение нескольких месяцев при отсутствии специфи- ческой терапии Without specific therapy, the patient dies within a few months
Болезнь Бало Balo's disease	Обширное поражение белого вещества головного мозга Extensive white matter damage	Возраст дебюта — чаще после 20 лет; острое начало; типичное изменение на томограмме — очаг демиелинизации, окруженный концен- трическими кольцами Disease onset is usually acute and occurs after the age of 20; typical changes on MRI scan: demyelination focus surrounded by concentric rings
Гельминтоз централь- ной нервной системы Central nervous system helminthiasis	Схожие изменения на томограмме; психичес- кие нарушения в дебюте Similar changes on a tomography scan; mental disorders at onset	Отсутствие лабораторных изменений (эозино- филии) в анализах крови; выявление олиго- клональных антител в цереброспинальной жидкости, свидетельствующих о наличии демиелинизирующего заболевания централь- ной нервной системы No changes in laboratory blood parameters (eosinophilia); detection of oligoclonal antibodies in cerebrospinal fluid, which suggests demyelinating disorder of the central nervous system

Окончание таблицы 4

End of the table 4

Заболевание Disease	Данные в пользу диагноза Evidence supporting the diagnosis	Данные, противоречащие диагнозу Contradictory evidence
Рассеянный склероз Multiple sclerosis	На томограмме картина многоочагового поражения центральной нервной системы, наличие диссеминации в пространстве и времени при выполнении магнитно-резонансной томографии; II тип синтеза олигоклонального иммуноглобулина IgG в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови Multifocal lesions in the central nervous system, disseminated in space and time by magnetic resonance imaging; oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid and serum (type II synthesis)	Изменения на томограмме не соответствуют типичным изменениям при рассеянном склерозе в дебюте заболевания; подострое начало; прогрессирующее течение; отсутствие положительной динамики в ответ на проводимую терапию в период манифестации Findings of magnetic resonance imaging do not coincide with those typical of multiple sclerosis at disease onset; subacute onset, disease progression; no positive dynamics in response to therapy

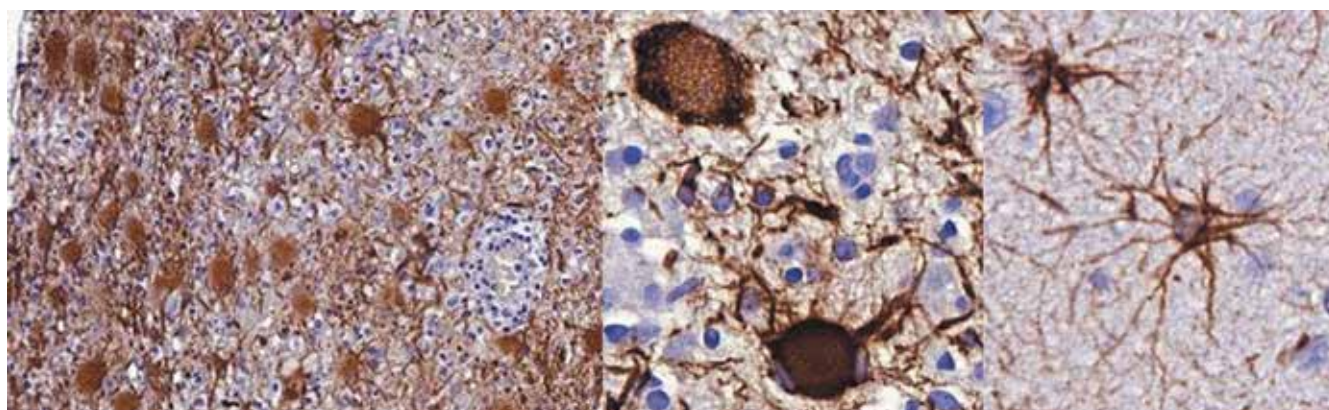


Рис. 6. Дегенеративные изменения астроцитов (глиальный фибриллярный кислый протеин и астроциты в разных отделах очага)
Fig. 6. Degenerative changes in astrocytes (glial fibrillary acidic protein and astrocytes in different areas of the focus)

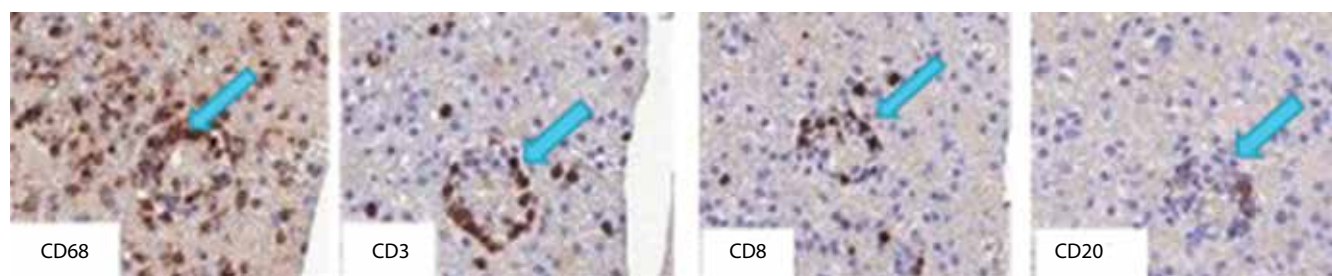


Рис. 7. Полиморфноклеточные васкулиты (макрофаги, Т- и В-лимфоциты указаны синими стрелками)
Fig. 7. Vasculitis with polymorphocellular infiltration (macrophages, T- and B-lymphocytes are indicated by blue arrows)

цитотоксического отека). Вероятнее всего, имеет место переход ОДЭМ в РС.

Проведен дифференциальный диагноз с обширной группой демиелинизирующих заболеваний ЦНС (табл. 4).

Учитывая сложность дифференциальной диагностики и нетипичный характер течения заболевания, для установления окончательного диагноза пациентке проведена биопсия головного мозга. По результатам исследования биоптата установлены сочетание дегенеративных изменений, особенно элементов астроцитарного звена глии, с выраженными реактивными глиальными

изменениями в виде гипертрофии части астроцитов и резкого преобладания пролиферации микроглии с выраженной макрофагальной реакцией, наличие признаков текущего клеточно-опосредованного иммунного повреждения и характер патологической клеточной инфильтрации в подкорковых отделах (рис. 6, 7). Эти патологические изменения наиболее характерны для РС. При иммуногистохимическом исследовании биоптата экспрессия антигенов вируса простого герпеса I и II типов, цитомегаловируса, вируса Варицелла—Зостер, токсоплазмы не выявлена, однако выявлена неопытная

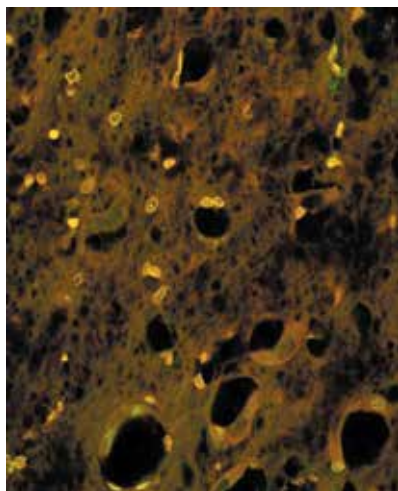


Рис. 8. Экспрессия антигенов вируса Эпштейна—Барр в эндотелиальных клетках (зеленое окрашивание), набухание сохранных эндотелиальных клеток

Fig. 8. Expression of Epstein—Barr viral antigens in endothelial cells (green color), swelling of intact endothelial cells

гранулярная экспрессия антигенов вируса Эпштейна—Барр, преимущественно в эндотелиальных клетках и клеточных элементах микроглии (рис. 8).

Учитывая данные анамнеза (подострое развитие заболевания), результаты мониторинга МРТ, проводимых в динамике (наличие множественных патологических очагов в обеих гемисферах, различные сроки появления очагов и их активности), данные иммунологических исследований (наличие олигоклональных антител, высокий интратекальный синтез иммуноглобулинов) и биопсии, следует сделать вывод, что заболевание, дебютировавшее с ОДЭМ, трансформировалось в РС. Согласно критериям McDonald (2010) и международным критериям диагностики РС у детей (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group) пациентке установлен диагноз «рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение, — 7 баллов по шкале EDSS».

Выводы

Представленный клинический случай подтверждает сложность дифференциальной диагностики заболеваний, манифестирующих очаговыми изменениями в ЦНС, в том числе и демиелинизирующего характера. Первые симптомы демиелинизирующих заболеваний ЦНС (проявления астении, изменения эмоционально-поведенческого плана) могут возникать задолго до появления очаговой неврологической симптоматики и часто игнорируются родителями пациентов и недооцениваются врачами. Ввиду частой атипичности клинических проявлений демиелинизирующих заболеваний ЦНС в период манифестации заболевания в дифференциальной диагностике особое значение придается лучевым и нейрофизиологическим методам. Однако диагностика с использованием МРТ, даже проведенная в динамике и в соответствии с протоколами

обследования, не всегда позволяет определить характер патологического процесса (о чем свидетельствует данное наблюдение), хотя при различных органических поражениях ЦНС имеют место и соответствующие различия на томограмме [6, 8, 9]. Также опыт авторов подтверждает, что эффективной технологией дифференциальной диагностики может быть и нейрофункциональный мониторинг с применением транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов разных модальностей [1, 4], а также всестороннее ликворологическое обследование [6]. По мнению авторов, обязательным методом при наличии органического поражения ЦНС является всестороннее обследование на актуальные инфекции, в первую очередь на герпесвирусы, поскольку их распространенность и частота поражения ЦНС в связи с тропностью к нервной системе обуславливают частоту врожденных и приобретенных заболеваний у детей [2, 3, 10]. Это подтверждает и данное клиническое наблюдение: только выявленная экспрессия антигенов вируса Эпштейна—Барр в биоптате головного мозга пациентки доказала несомненную роль хронической герпесвирусной инфекции (в частности, вируса Эпштейна—Барр) в прогрессировании очагового поражения ЦНС с последующей его трансформацией в РС, что гипотетически предполагалось ранее [2, 6, 8]. Именно положительный эффект от эмпирически проводимой противовирусной терапии у данного ребенка указывал на несомненное значение инфекционного фактора в триггерном развитии заболевания, несмотря на отрицательные результаты этиологической верификации. Следует отметить, что одним из факторов, способствующих этому процессу, может быть выраженный дефицит витамина D, который имел место у данного ребенка, поскольку известно, что такой метаболит витамина D, как кальцитриол, оказывает значительное ингибирующее действие на пролиферацию и активацию В-клеток и, как следствие, на секрецию ими антител [13], обладает мощным иммунодепрессивным действием [10], а также регулирует ключевые целевые гены, ответственные за морфогенез и дифференцировку клеток [11]. Кроме того, нельзя исключить и генетическую предрасположенность к прогрессирующему развитию патологического процесса в ЦНС, о которой упоминают ряд авторов [9].

Ввиду того что у детей может иметь место неспецифичность клинических и нейровизуализационных проявлений, результатов лабораторных исследований, при наличии органического поражения ЦНС и подозрении на демиелинизирующее заболевание ЦНС необходимо проведение полного спектра лабораторных, функциональных и нейровизуализационных обследований, а в диагностически сомнительных случаях — проведение биопсии головного мозга с исследованием биопсийного материала с помощью широкой панели современных морфологических и иммуноморфологических методов для уточнения характера

и причин поражения. Только комплексное обследование позволяет провести прижизненную дифференциальную диагностику инфекционных, опухолевых

и дегенеративных заболеваний ЦНС, определиться с окончательным диагнозом и выработать тактику дальнейшего ведения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-00 079).

Financing. The work was performed with support by Russian Science Foundation (grant No. 15-15-00 079).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. и др. Нейрофизиологические показатели в динамике рассеянного склероза и ОДЭМ у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017;62(3):92–8. [Voytenkov V.B., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. et al. Dynamics of neurophysiological parameters in children with multiple sclerosis and ADEM. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2017;62(3):92–8. (In Russ.)].
2. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. Герпесвирусы и рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(9):133–43. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. et al. Herpesviruses and multiple sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(9):133–43. (In Russ.)].
3. Климкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. и др. Зрительные и акустические вызванные потенциалы головного мозга у детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2017;2:13–20. [Klimkin A.V., Voytenkov V.B., Skripchenko N.V. et al. Visual and auditory evoked potentials of brain in children with acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis. Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology 2017;2:13–20. (In Russ.)].
4. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь. Саратовский научно-медицинский журнал 2013;9(2):170–78. [Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. Disseminated leukoencephali-
5. tis and multiple sclerosis: causal relationship. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Research 2013;9(2):170–78. (In Russ.)].
6. Нейроинфекции у детей. Под ред. проф. Н.В. Скрипченко. СПб.: Тактик-Студио, 2015. 856 с. [Neuroinfections in children. Ed. by Prof. N.V. Skripchenko. Saint Petersburg: Taktik-Studio, 2015. 856 p. (In Russ.)].
7. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы. Педиатр 2011;2(3):21–32. [Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F. Cerebrospinal fluid and its diagnostic value for infectious diseases of the nervous system. Pediatr = Pediatrician 2011;2(3):21–32. (In Russ.)].
8. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф. и др. Патогенетические аспекты течения и исходов лейкоэнцефалитов у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2012;(2–3):58–69. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Zheleznikova G.F. et al. Pathogenesis and outcomes of leukoencephalitis in children. Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology 2012;(2–3):58–69. (In Russ.)].
9. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. и др. МРТ и вызванные потенциалы в дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Лучевая диагностика и терапия 2017;1(8):25–35. [Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Trofimova T.N. et al. MRI and evoked potentials in differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis, and multiple sclerosis in children. Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2017;1(8):25–35. (In Russ.)].
10. Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям. Журнал инфектологии 2017;9(1):40–7. [Suspitsyn E.N., Skripchenko E.Yu., Imanyitov E.N., Skripchenko N.V. Genetics of infectious disease susceptibility. Zhurnal infektologii = Journal of Infectology 2017;9(1):40–7. (In Russ.)].
11. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. Eur J Clin Nutr 2008;62(1):68–77. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602680.
12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
13. Jayne M. Demyelinating disorders of the central nervous system. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. Pp. 2919–2925.
14. Peter D., Vijayakumar J., John K.R. et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2015;15(5):528–34. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70053-8.
15. Tanuja Ch., Samia J. Kh. Multiple sclerosis. In: Clinical Immunology. 4th edn. Philadelphia: Saunders, 2013. Pp. 793–800.

Статья поступила: 29.10.2017. **Принята к публикации:** 21.11.2017

Article received: 29.10.2017. **Accepted for publication:** 21.11.2017