

Рассеянный склероз у детей и подростков: история изучения проблемы и современный опыт иммуномодулирующего лечения

О.В. БЫКОВА, О.И. МАСЛОВА, М.Р. ГУСЕВА, С.Ю. БОЙКО, Н.А. ТОТОЛЯН, Т.А. МАТВЕЕВА, А.Н. БОЙКО

Multiple sclerosis in children and adolescents: history and current experience of immunomodulating treatment

O.V. BYKOVA, O.I. MASLOVA, M.R. GUSEVA, S.YU. BOIKO, N.A. TOTOLYAN, T.A. MATVEEVA, A.N. BOIKO

Научный центр здоровья детей РАМН, Российский государственный медицинский университет, Москва; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; Казанский государственный медицинский университет

Общепринятый в мире консенсус в отношении диагностики и лечения рассеянного склероза у взрослых пациентов пока не достигнут в отношении детей и подростков — в основном благодаря недостаточной информации об особенностях рассеянного склероза в детской популяции. Появление новых методов иммуномодулирующей терапии и концепция раннего начала лечения этого заболевания изменили взгляд на прогноз рассеянного склероза с дебютом в детском возрасте. Зачастую у детей заболевание протекает менее агрессивно и характеризуется более интенсивной ремиелинизацией, менее грубым неврологическим дефицитом и более выраженной «пластичностью» мозга в детском и подростковом возрасте, что может обуславливать особенно высокую эффективность иммуномодулирующего лечения при его своевременном начале у этой категории пациентов. Такие препараты как бета-интерфероны, глатирамер ацетат и высокие дозы препаратов иммуноглобулинов G для внутривенного введения, способные уменьшать частоту обострений рассеянного склероза (РС) и скорость прогрессирования инвалидизации, мало изучены у детей и подростков. Позитивные предварительные международные и отечественные данные об эффективности и переносимости препаратов для иммуномодулирующей терапии РС в детском и подростковом возрасте диктуют необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: дети, подростки, рассеянный склероз, лечение.

An agreement accepted worldwide for treatment of multiple sclerosis (MS) in adult patients has not been achieved so far for children and adolescents, mostly due to the insufficient information on the features of MS with early age-at-onset. New methods of immunomodifying treatment and the conception of early MS treatment have changed the attitude to prognosis of MS with early onset. In such cases, a course of the disease is less aggressive and characterized by more intensive remyelination as well as brain plasticity and less neurological deficit that may predict highest efficacy of the disease modifying treatment timely started in these patients. Such drugs, as beta-interferons, glatiramer acetate and high-dosage intravenous immunoglobulines G, which are able to decrease MS relapse frequency and disability progression in adult patients, are poorly studied in children and adolescences. Preliminary positive results of international and Russian investigations on the efficacy and tolerability of immunomodulating therapy of MS with early age-at-onset require further investigations in this field.

Key words: children, adolescents, multiple sclerosis, treatment.

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2004;104: 4: 4—10

История изучения проблемы рассеянного склероза с дебютом в детском и подростковом возрасте

Исторически рассеянный склероз (РС) рассматривался как заболевание с дебютом во взрослом возрасте. Первые описания клинических случаев этого

заболевания у детей появились в начале XX века, а еще раньше впервые были опубликованы соответствующие результаты аутопсий [29]. В 80-х годах прошедшего столетия были сделаны первые попытки систематизировать накопленные данные о РС у детей и особенностях его течения [16, 19, 20, 27]. Тем не менее, несмотря на более чем столетнюю историю изучения данного вопроса, и по сей день осведомленность в нем педиатров и детских неврологов, осо-

бенно при дебюте РС в раннем детском возрасте, оставляет желать лучшего.

Самым ранним возрастом дебюта достоверного, патоморфологически подтвержденного РС принято считать 10 мес — клинический случай, описанный С. Shaw и Е. Alvord в 1987 г. [54]. Имеется и ряд других наблюдений дебюта заболевания в раннем детском возрасте, однако каждая подобная публикация до сих пор вызывает критические замечания и является темой дискуссий [11, 18, 22, 25, 31]. Анализ особенностей клинического течения РС у детей в возрасте до 6 лет посвящено исследование, проведенное в Италии и Великобритании [48]. Авторы описали 6 собственных наблюдений и проанализировали 49 случаев из литературы, когда РС начинался в возрасте до 6 лет. При этом у 5 больных с дебютом РС на первом году жизни заболевание характеризовалось крайне неблагоприятным течением.

Эпидемиологические данные о РС у детей скудны и неоднозначны, однако, согласно результатам разных исследований [4, 23, 24, 26, 27, 42, 47, 52, 55, 58, 63, 64] у 0,3—7% больных его первые симптомы появляются до 16-летнего возраста.

Анализ течения этого заболевания у детей и подростков пока сводится к описанию отдельных клинических случаев либо малочисленных групп пациентов, и только единичные публикации содержат информацию более чем о 100 больных [27, 30]. Опубликованные данные за редким исключением являются ретроспективными и основываются на информации, полученной из медицинской документации или анамнестически собранной у членов семей пациентов.

По данным Н. Вауег и Ф. Ханефельд [10], до 1980 г. было описано всего 129 случаев достоверного РС у детей. С 1981 по 1993 г. эти авторы зарегистрировали уже 176 случаев РС с ранним началом и привели собственные данные о 20 больных с началом РС в возрасте до 15 лет. За период 1966—1986 гг. во Франции были накоплены данные о 19 детях, больных РС, причем во всех случаях диагноз был достоверен [16]. Р. Дуquette и соавт. [27] в Канаде описали и ретроспективно проанализировали 125 случаев с началом заболевания в возрасте до 16 лет.

В 1997 г. были опубликованы результаты ретроспективного анализа 149 клинических случаев РС с дебютом в детском и подростковом возрасте из четырех провинций Италии [30]. В 2002 г. итальянские исследователи опубликовали данные уже проспективного исследования 54 пациентов из пяти медицинских центров с клинически достоверным диагнозом РС, дебютировавшего в возрасте до 15 лет [31].

При изучении семей с несколькими случаями РС было показано, что при его раннем начале могут иметь особое значение наследственные факторы предрасположенности к заболеванию [28, 46, 49, 50]. Проведенное в России иммуногенетическое исследование локуса *HLA-DRB1* (*HLA*-система II класса) в главном комплексе гистосовместимости у 56 пациентов с дебютом заболевания до 15 лет (для сравнения использовали ранее полученные данные генотипирования 264 взрослых больных РС и 328 здоровых доноров из идентичной этнической группы) впервые статистически доказало наличие в этой группе достовер-

ной ассоциации между РС и наличием в геноме детей гаплотипа *DR2(15)*, причем сила этой ассоциации у детей с РС была выше, чем у взрослых пациентов [1, 2, 14].

В большинстве исследований РС с ранним дебютом указывается на преобладание девочек среди больных. Если у взрослых больных соотношение лиц женского и мужского пола составляет 2:1, то среди детей и подростков оно достигает 3:1. По данным Р. Дуquette и соавт. [27], наиболее частыми клиническими симптомами дебюта заболевания являются сенсорные нарушения, оптические невриты и диплопия; при этом авторы подчеркивают хорошую компенсацию неврологического дефицита в начальных стадиях заболевания и его медленное прогрессирование у детей.

Ф. Ханефельд — автор Геттенбергского исследования [34—36] с охватом 39 пациентов, проведенного в Германии в 1994 г., предложил делить РС детского и подросткового возраста на «детский» с дебютом до 10 лет (до начала пубертатного периода) и «ювенильный» с дебютом в возрасте 10—15 лет. По результатам этого исследования, основные клинические проявления дебюта были общими для этих двух групп — преобладание оптических невритов, глазодвигательных расстройств и нарушений походки. Отдаленный прогноз в плане прогрессирования заболевания оказался более благоприятным в группе с «детским» РС, а у пациентов с «ювенильным» РС вне зависимости от пола отмечалось более «злокачественное» течение РС с частыми обострениями и быстрым формированием стойкого неврологического дефицита.

Особенности клинических характеристик дебюта и прогноза течения детского РС в зависимости от пола были проанализированы отечественными авторами [5, 7, 13, 32, 33, 43]. По результатам проведенного в 2000 г. Российского исследования, включавшего 67 пациентов, у девочек в дебюте заболевания преобладают симптомы нарушения чувствительности и оптические невриты, а течение РС отличается медленным прогрессированием и хорошей компенсацией неврологического дефицита. У мальчиков в дебюте преобладают симптомы поражения ствола мозга и часто уже в дебюте отмечается «бурное» прогрессирование с формированием стойких неврологических симптомов.

В ретроспективном исследовании итальянских авторов [30] установлено, что в возрастном диапазоне до 12 лет среди больных несколько преобладают мальчики, тогда как после 15 лет доля девочек резко возрастает — до 4-кратной. В период 12—15 лет соотношение девочек и мальчиков с РС составляет 3:1, что достоверно выше, чем среди взрослых женщин и мужчин. Как клиническую особенность исследователи отмечают высокую частоту симптомов поражения ствола мозга в дебюте заболевания. В более позднем проспективном исследовании авторов [31] также подчеркивается зависимость представленности среди больных лиц женского и мужского пола от возраста дебюта заболевания, что они связывают с триггерным воздействием гормональных факторов на дебют РС в пубертатном периоде. Среди симптомов манифестации РС у детей исследователи отмечают высокую частоту двигательных нарушений и опять же призна-

ков поражения ствола мозга. Как на неблагоприятный прогностический фактор они указывают на высокую частоту обострений в первые два года заболевания и подчеркивают отсутствие зависимости длительного прогноза течения РС у детей от пола, возраста дебюта и клинических симптомов болезни.

Результаты проспективного исследования, проведенного в 1999 г. в Португалии [57], подтверждают необоснованность пессимистического взгляда на исходы РС с ранним дебютом, свидетельствуя об отсутствии связи между степенью инвалидизации пациентов и возрастом дебюта.

Отсутствие зависимости прогноза прогрессирования заболевания от возраста, а также от выраженности и особенностей клинических проявлений дебюта отмечают и израильские авторы [44, 45]. Интересно, что исследователи «взрослого» РС подчеркивают более высокую связь между инвалидизацией и возрастом пациентов на момент исследования, нежели возрастом дебюта РС [62].

Факторы прогноза течения РС с дебютом в детском и подростковом возрасте давно являются темой научных дискуссий [53, 56]. Большое значение для понимания прогностических особенностей «педиатрического» РС имеют сравнительные исследования клинических данных больных РС с дебютом в детском и во взрослом возрасте. Примером может служить уже упоминавшаяся работа I. Silmone и соавт. [56] со сравнительной оценкой прогностической значимости клинических и демографических факторов у пациентов двух возрастных категорий. Как показатель неблагоприятного прогноза при дебюте РС в детском возрасте исследователи отметили высокую частоту обострений на его ранних этапах. Статистическая оценка полученных ими данных показала, что вероятность достижения стойкой инвалидизации и вторичного прогрессирования РС через определенный отрезок времени у пациентов с ранним дебютом заболевания достоверно ниже, чем у взрослых больных. Авторы связывают это с высокой пластичностью ЦНС в детском возрасте. Однако они подчеркивают, что в то же время ранний дебют РС нельзя считать прогностически более благоприятным фактором.

Предположение о высокой функциональной пластичности мозга, более интенсивной ремиелинизации и о менее тяжелом нейрональном повреждении у детей подтверждается результатами длительного динамического МРТ-наблюдения детей и подростков с ремиттирующим РС [9]. По мнению авторов, одним из основных отличий РС с дебютом в детском возрасте, несмотря на высокую частоту обнаружения «гигантских» очагов [39, 40, 65], является более медленное формирование необратимых изменений — как рентгенологических (образование «черных дыр», атрофия мозга), так и клинических (стойкого неврологического дефицита). Предположение о наличии у детей с РС клинито-томографической диссоциации — частого выявления большого количества T2-гиперинтенсивных и гигантских «опухолеподобных» очагов на фоне минимального неврологического дефицита было высказано и отечественными авторами [2].

Именно изменение взгляда на прогноз прогрессирования РС с дебютом в детском и подростковом

возрасте, а также на такие особенности течения заболевания у этих пациентов, как хорошее восстановление утраченных функций после обострений, преобладание воспалительного процесса над дегенеративным (характерные для начальных этапов РС вообще и для РС с дебютом в детском возрасте в частности), и определило ожидание от этой категории пациентов наиболее позитивного ответа на своевременно начатое иммуномодулирующее лечение.

Лечение рассеянного склероза у детей и подростков: данные зарубежной литературы

Достигнутый в мире консенсус в области лечения РС у взрослых пока не распространяется на детей и подростков — в основном ввиду недостаточной информации об особенностях проявлений заболевания в этой популяции. На сегодняшний день большинство авторов считают инфузии высоких доз метилпреднизолона оптимальным стандартом для купирования обострений РС у детей, а в случае возникновения побочных эффектов, ассоциированных с высокими дозами кортикостероидов, в качестве приемлемой альтернативы метилпреднизолону рассматривают плазмаферез [6, 59].

Эффективность таких препаратов, как бета-интерфероны (бета-ИФН) и глатирамера ацетат (копаксон), доказана для иммуномодулирующего лечения РС у взрослых, однако системно не изучена в детском и подростковом возрасте — имеющиеся по этому вопросу опубликованные данные весьма малочисленны. Некоторые исследования, описанные наиболее подробно, приведены в табл. 1.

Клиническое наблюдение, проведенное в США А. Adams и соавт. [8], впервые продемонстрировало позитивный опыт длительного (30 мес) лечения бета-ИФН-1b (бетаферон) мальчика 7 лет с ремиттирующим РС. Эффективность терапии была настолько очевидной, что авторы описали ее как «драматическую»: констатированы не только редукция неврологического дефицита и отсутствие обострений на протяжении всего лечения, но и соответствующие подтверждения данными динамической МРТ. Доза бетаферона была адаптирована к возрасту: начальная составляла 4 млн МЕ, через год была увеличена до 6 млн МЕ. Побочных эффектов во время лечения отмечено не было. В этой работе представлен единственный на сегодняшний день описанный случай контроля нейтрализующих антител (НАТ) к бета-ИНФ у детей: авторы не отметили влияния транзиторного повышения их титра на клинический и МРТ-эффект терапии.

Французские исследователи Y. Mikaeloff и соавт. [41] продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость терапии РС препаратами бета-ИФН у 16 детей и подростков до 18 лет: бета-ИНФ-1a (ребиф) внутримышечно или подкожно у 15 и бетаферона у 1 (табл. 2). У всех пациентов, кроме одного, самого младшего, использовались стандартные — «взрослые» дозы препаратов. Клиническую эффективность препаратов и результаты динамического МРТ-исследования на фоне лечения авторы считают сравнимыми с таковыми у взрослых больных. Во время лечения отмечены следующие побочные реакции: гриппоподобный синдром в течение первых недель

Таблица 1. Некоторые характеристики исследований при применении препаратов бета-ИФН и копаксона у пациентов «педиатрического возраста» с РС по данным литературы

Параметр	Аргентина (2001 г.) [60]	США (1999 г.) [8]	Франция (2001 г.) [41]	США (2001 г.) [67]	Чехия (2001 г.) [59]	Израиль (2001 г.) [45]
Число пациентов	22 (10 девочек, 12 мальчиков) — 14 с детским, 8 с ювенильным РС	1 — длительное наблюдение	16 (14 девочек, 2 мальчика)	33	3	6
Тип течения РС	Ремиттирующий — 18 Вторично-прогрессирующий с обострениями — 4	Ремиттирующий	Ремиттирующий	Ремиттирующий	Ремиттирующий	Ремиттирующий
Возраст пациентов в начале лечения, годы	10,5 (от 3,7 до 19) для детского РС 16 (от 15 до 20) для ювенильного РС	7	15,5 (от 10,5 до 17)	12,7 (от 8 до 15)	Нет данных	Нет данных
Применявшиеся препараты	Ребиф — 16 Бетаферон — 5 Копаксон — 4	Бетаферон	Авонекс — 13 Ребиф — 2 Бетаферон — 1	Авонекс	Ребиф Бетаферон	Препараты в высоких Ig дозах внутривенно
Длительность лечения	30 мес (от 6 до 51 мес)	32 мес	1 год (от 0,5 до 2,5 года)	17 мес (от 5 до 36 мес)	Нет данных	Нет данных

Таблица 2. Некоторые показатели переносимости лечения препаратами бета-ИФН пациентами «педиатрического» возраста с РС по данным литературы

Параметр	Аргентина (2001 г.) [60]	Франция (2001 г.) [41]
Число пациентов	22 (10 девочек, 12 мальчиков) — 14 с детским, 8 с ювенильным РС	16 (14 девочек, 2 мальчика)
Побочные эффекты	Гриппоподобный синдром — 74% Местные реакции — 26% Головные боли — 21% Транзиторные системные реакции — 10% Ювенильный хронический полиартрит — 5% Депрессия с суицидальными попытками — 5% Транзиторное повышение печеночных ферментов — 42%	Гриппоподобный синдром — 11 Изолированная миалгия — 3 Местные реакции — 3 Транзиторное повышение печеночных ферментов — 1
Прекращение лечения	Ребиф — терапия прервана у 2 пациентов в связи с тяжелыми побочными реакциями Бетаферон — терапия прервана у 1 пациента в связи с частыми обострениями Копаксон — терапия прервана у 1 пациента в связи с частыми обострениями	4 пациента с авонекса были переведены на ребиф из-за частых обострений на фоне лечения

применения препаратов у 11 пациентов, миалгия у 3, транзиторное повышение печеночных трансаминаз у 1. Ребиф был отменен у 4 пациентов из-за сохранявшейся частоты обострений; перевод их на лечение бетафероном дал позитивный клинический эффект.

Исследование, проведенное в Аргентине [60, 61], также представило положительный опыт применения ребифа подкожно (16 детей), бетаферона (5) и копаксона (4) при ремиттирующем РС и вторично-прогрессирующем РС с обострениями. Клинические и МРТ-данные об эффективности были тщательно проанализированы и расценены как позитивные. Из побочных реакций отмечены гриппоподобный синдром в начале терапии (у 8 пациентов), головные боли (у 4), местные реакции (у 5), полиартрит (у 1), миалгия (у 3), транзиторное повышение содержания печеночных трансаминаз (у 8), депрессия с суицидальной попыткой (у 1). В этих публикациях обращает на себя

внимание применение «взрослых», т.е. обычных, доз использованных препаратов, так как практика уменьшения доз («адаптация» к возрасту) снижала клиническую эффективность терапии.

Ретроспективное исследование, проведенное в США в 2001 г. [67], с использованием стандартного опросника, разосланного практикующим неврологам страны, определило опыт иммуномодулирующего лечения РС у детей и подростков и продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость препаратов бета-ИФН-1а у 33 пациентов в возрасте от 8 до 15 лет.

Чешские исследователи в 2001 г. [59] поделились позитивным опытом применения ребифа и бетаферона у 3 пациентов с ремиттирующим РС в возрасте до 16 лет, а коллеги из Израиля [44, 45] — первым в зарубежной литературе опытом использования препаратов иммуноглобулинов G (IgG) в высоких дозах с целью иммуномодулирующего лечения ремиттирующего РС у 6 детей.

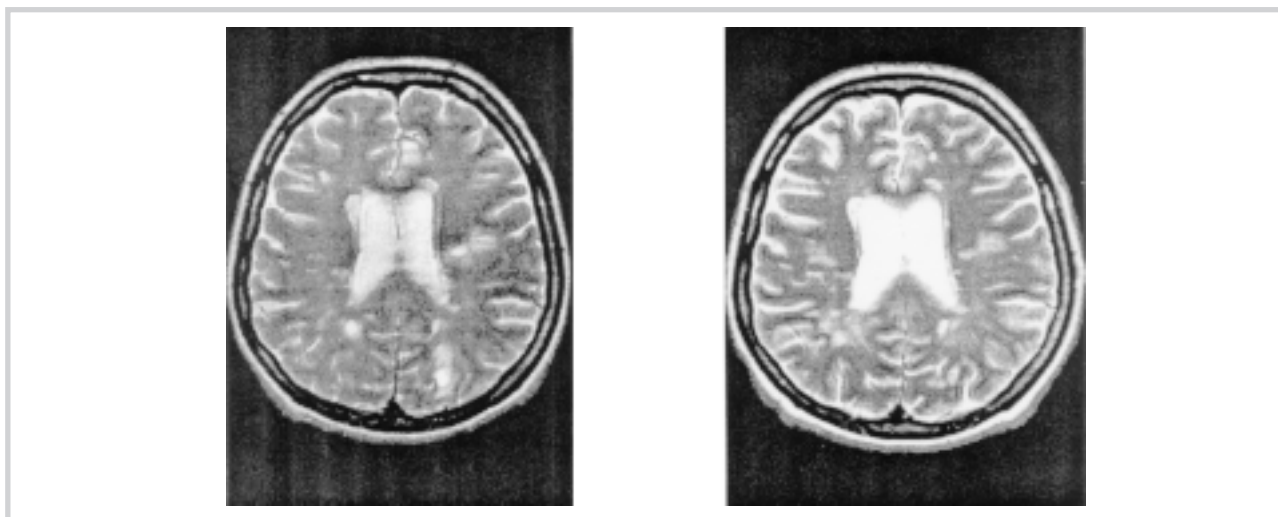


Рис. 1. Уменьшение количества активных очагов при динамическом МРТ-исследовании головного мозга у пациента 15 лет с ремиттирующим РС на фоне 6 мес терапии бетафероном.

Отечественный опыт применения иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза у детей и подростков

В России на сегодняшний день опыт применения иммуномодулирующих препаратов при РС в педиатрическом возрасте практически отсутствует. Как и в зарубежных исследованиях, данные, полученные отечественными неврологами у детей с РС, недостаточно систематизированы и трудно поддаются анализу, в основном из-за малого числа описанных клинических случаев и разной продолжительности терапии.

Значительный опыт использования иммуномодулирующих препаратов у подростков с РС (возраст начала лечения от 14 до 17 лет) накоплен в Санкт-Петербурге на кафедре неврологии (зав. — акад. РАМН А.А. Скоромец) Государственного медицинского университета им. И.П. Павлова: применение копаксона у двух пациентов с ремиттирующим РС, бета-ИНФ при ремиттирующем (ребиф 22 — два пациента, бетаферон — два пациента) и прогрессирующем (бетаферон — два пациента) РС. Применялись стандартные дозы препаратов, используемые во взрослой практике. Продолжительность терапии варьировала от 2 мес до 3 лет. Среди побочных реакций доминировали гриппоподобный синдром (иногда с усилением симптомов основного заболевания на фоне лихорадки, что явилось причиной прекращения лечения у одного пациента) и местные кожные реакции. Позитивный клинический эффект (отсутствие обострений на фоне терапии и уменьшение/стабилизация количества баллов по шкале EDSS), подтвержденный результатами динамического МРТ-исследования (отсутствие новых очагов на томограммах), отмечен в обеих группах пациентов, однако оказался более выраженным при ремиттирующем РС (рис. 1).

В Москве в Научном центре здоровья детей (дир. — акад. РАМН А.А. Баранов) РАМН совместно с кафедрой неврологии и нейрохирургии (зав. — акад. РАМН Е.И. Гусев) РГМУ к 2002 г. препаратом ребиф 22 были пролечены 5 пациентов с ремиттирующим РС в возрасте 12—16 лет. Продолжительность терапии

составила не менее года. Побочных реакций за период применения препарата отмечено не было. Показателями клинической эффективности являлись позитивная динамика баллов по шкале EDSS и значительное уменьшение частоты обострений на фоне лечения (рис. 2); только у одного пациента произошло нетяжелое обострение, не потребовавшее применения кортикостероидов. В настоящее время группа детей, получающих терапию бета-ИНФ, существенно увеличена.

Московский опыт иммуномодулирующей терапии РС с ранним дебютом включает также применение у 3 пациентов в возрасте до 16 лет высоких доз препаратов IgG (200 мг/кг внутривенно капельно один раз в месяц в течение 6 мес) [3]. Среди побочных эффектов следует отметить феномен «повышенной ломкости сосудистой стенки» (у одного пациента), который, однако, был быстро купирован кратковременным применением дицинона. Вопрос об эффективности этого метода давно дискутируется в литературе, однако предварительные результаты данного исследования свидетельствуют о хорошей переносимости и снижении частоты обострений и инвалидизации по шкале EDSS у детей с РС (рис. 3).

В Казанском государственном медицинском университете (зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии — проф. В.И. Данилов) также имеется опыт приме-

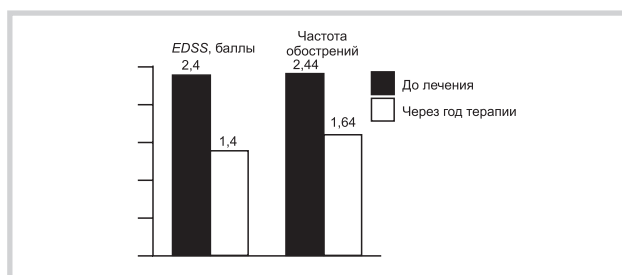


Рис. 2. Динамический анализ клинических данных 5 пациентов с ремиттирующим РС в возрасте до 16 лет на фоне терапии бета-ИНФ-1а (ребиф 22) в течение года.

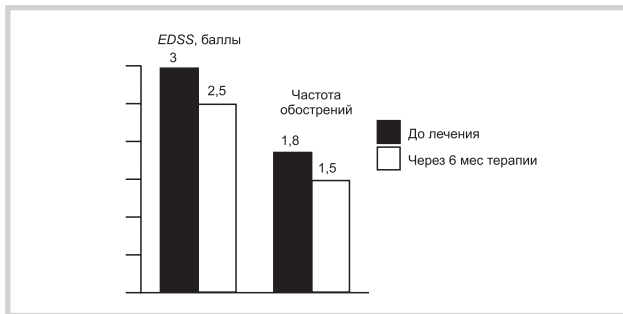


Рис. 3. Анализ клинических данных терапии препаратами IgG трех пациентов до 16 лет с ремиттирующим РС (ежемесячные внутривенные инфузии интраглобина в дозе 200 мг/кг в течение года).

нения бетаферона у двух детей (12 и 14 лет) с ремиттирующим РС в течение 3 и 12 мес соответственно. Поскольку лечение было проведено в 1998—1999 гг., есть возможность проследить катамнез этих пациентов. Важно отметить, что у пациента, получавшего инъекции бетаферона в течение 12 мес, обострений РС не было не только на фоне лечения, но и в течение 4 лет после его прекращения, т.е. имел место эффект последствия препарата.

Обсуждение

Данные о РС с дебютом в детском и подростковом возрасте постепенно накапливаются, но пока нет единой концепции о возрасте стратификации «детского» и «ювенильного» РС, его клинических и прогностических особенностях. Отсутствует четкое представление как об эпидемиологии «педиатрического» РС, так и о факторах риска (генетических и внешних), связанных с разной частотой этой патологии [50, 51].

Имеющиеся на сегодняшний день работы, касающиеся иммуномодулирующего лечения «педиатрического» РС, охватывают малое для статистических обобщений число клинических случаев и не имеют единого дизайна, вследствие чего их результаты трудно сопоставимы. Подавляющее большинство этих исследований посвящено результатам применения препаратов бета-ИФН и копаксона. Согласно данным клинических испытаний, эти препараты предпочтительны у взрослых больных РС с обострениями, однако исчерпывающие данные об их эффективности и безопасности в детском возрасте пока

отсутствуют. Лишь единичные публикации [3] содержат информацию о применении у детей с РС высоких доз препаратов IgG для внутривенного введения, которые давно и успешно применяются в педиатрии при целом ряде неврологических и соматических заболеваний и, возможно, могли бы занять определенное место в терапии РС у рассматриваемой возрастной категории больных. В то же время, делая основной акцент на методы иммуномодулирующего лечения РС у детей как изменяющие прогноз заболевания [15], нельзя забывать о том, что тактика купирования обострений РС и симптоматического лечения остаточного неврологического дефицита в детском и подростковом возрасте также остается пока нестандартизированной в отношении как препаратов выбора, так и их дозирования и продолжительности применения.

Только в нескольких исследованиях было уделено внимание когнитивным функциям, школьной успеваемости и социальной адаптации детей с РС [17, 20, 21, 37, 38, 66], хотя при учете их возраста эти факторы являются одними из ведущих, определяющих качество жизни как самих больных, так и их семей. На сегодняшний день лишь в США и Канаде проблема РС у детей выделена на социальном и медицинском уровне — созданы специализированные центры, занимающиеся детьми и подростками, страдающими этим заболеванием [12].

Совокупность нерешенных вопросов в области детского РС в условиях растущей заболеваемости РС вообще и увеличения процента случаев его дебюта в «педиатрическом» возрасте в частности диктует необходимость проведения рандомизированных мультицентровых исследований, направленных на оценку особенностей клиники и лечения РС у детей и подростков по единому протоколу, для чего необходимо создание единых программ и регистров для учета таких пациентов как в рамках отдельных стран, так и на международном уровне.

Обнадеживающие предварительные данные о высокой эффективности своевременно начатой терапии РС с дебютом в детском и подростковом возрасте позволяют рассчитывать на то, что результатом такой работы станет реальная возможность помочь детям и подросткам с этим тяжелым заболеванием, улучшить качество их жизни и вернуть им социальную активность, а также в дальнейшем уменьшить процент взрослых нетрудоспособных больных РС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко С.Ю., Гусева М.Р., Алексеенков А.Д. и др. Клинические, МР-томографические и иммуногенетические характеристики детей с оптическими невритами. В кн.: Современные аспекты нейроофтальмологии. Московская научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Нейроофтальмология 2000», 4-я: Материалы. М 2000; 11—13.
2. Бойко А.Н., Быкова О.В., Маслова О.И. и др. Рассеянный склероз у детей (данные литературы и результаты собственных клинико-томографических и иммуногенетических исследований). Рос педиат журн 2001; 1: 26—30.
3. Быкова О.В., Бойко А.Н., Маслова О.И. Внутривенное применение иммуноглобулинов класса G в неврологии (обзор литературы и собственные наблюдения). Неврол журн 2000; 5: 32—39.
4. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М 1997.
5. Гусева М.Е., Скворцова В.И., Бойко А.Н., Гехт А.Б. Результаты комплексного электрофизиологического и иммунологического обследования детей с демиелинизирующей патологией нервной системы. Материалы первого съезда невропатологов и психиатров Литвы. Каунас 1990; 173—175.
6. Ештушенко С.К., Ефименко В.Н., Деревянко И.Н. Интенсивная терапия обострений рассеянного склероза у детей. Врачебное дело 1997; 3: 131—134.
7. Маслова О.И., Быкова О.В., Гусева М.Р. и др. Раннее начало рассеянного склероза — особенности патогенеза, клиники и возможность патогенетической терапии. Журн неврол и психиатр (приложение «Рассеянный склероз») 2002; 46—51.

8. Adams A.B., Tyor W.R., Holden K.R. Interferon beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 481–483.
9. Balassy C., Bernert G., Wober-Bingol C. et al. Long-term MRI observations of childhood-onset relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2001; 32: 1: 28–37.
10. Bauer H.J., Hanefeld F.A. Multiple sclerosis, its impact from childhood to old age. London: Saunders 1993; 3–18.
11. Bejar J.M., Ziegler D.K. Onset of multiple sclerosis in a 24-month-old child. *Arch Neurol* 1984; 41: 881–882.
12. Belman A.L., Krupp L., Cianciulli C. et al. Preliminary Report from the Pediatric Multiple sclerosis Study Group. *Ann Neurology* 2002; 52: Suppl: S1.
13. Boiko A., Vorobeychik G., Paty D. et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 8: 59: 7: 1006–1010.
14. Boiko A.N., Gusev E.I., Sudomoina M.A. et al. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology* 2002; 58: 658–660.
15. Bosley E.B., Capildeo R. Early use of interferon β in patients with multiple sclerosis. *Clin Pract* 2002; Suppl 131: 17–22.
16. Boutin B., Esquivel E., Mayer M. et al. Multiple sclerosis in children: report of clinical and paraclinical features of 19 cases. *Neuropediatrics* 1988; 19: 118–123.
17. Boyd J.R., MacMillan L.J. Multiple sclerosis in childhood: understanding and caring for children with an «adult» disease. *Axone* 2000 Dec; 22: 2: 15–21.
18. Brandt S., Gyldesten C., Offner H., Melchior J.C. Multiple sclerosis with onset in two years boy. *Neuropediatrics* 1981; 12: 75–82.
19. Brissaud O., Palin K., Chateil J.F., Pedespan J.M. Multiple sclerosis: pathogenesis and manifestation in children. *Arch Pediat* 2001; 8: 9: 969–978 (French).
20. Bye A.M.E., Kendall B., Wilson J. Multiple sclerosis in childhood: a new look. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 215–222.
21. Cianciulli C., Krupp L., Belman A. et al. Neuropsychological profile of children with multiple sclerosis: a pilot study to define areas of impairment and plan cognitive rehabilitation. *Ann Neurol* 2001; Suppl: 75.
22. Cole G.F., Auchterlonie L.A., Best P.V. Very early onset multiple sclerosis. *Dev Med Clin Neurol* 1995; 37: 667–672.
23. Cole G.F., Stuart C.A. A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Clin Neurol* 1995; 37: 661–666.
24. de Figueiredo Ferreira G.L.M., Martinez O.C.A., Ribeiro M.L. et al. Pediatric multiple sclerosis: report of 14 cases. *Brain Dev* 1995; 17: 9–12.
25. Di Mario F.J., Berman P.H. Multiple sclerosis presenting at 4 years of age: clinical and MRI correlations. *Clin Pediat* 1987; 27: 32–37.
26. Domingo R., Martinez-Salcedo E., Climent V. et al. Multiple sclerosis: a case report of early onset. *Rev Neurol* 1999 Mar; 28: 5: 488–491 (Spanish).
27. Duquette P., Murray T.I., Pleines I. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediat* 1987; 111: 359–363.
28. Dymont D.A., Cader M.Z., Willer C.J. et al. A multigenerational family with multiple sclerosis. *Brain* 2002 Jul; 125: Pt 7: 1474–1482.
29. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev* 2003 Jun; 25: 4: 229–232.
30. Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Multiple Sclerosis* 1997; 3: 43–46.
31. Ghezzi A., Pozzilli C., Liguori M. et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Multiple Sclerosis* 2002; 8: 2: 115–118.
32. Gusev E., Boiko A., Bikova O. et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 203–207.
33. Guseva M.E. Multiple sclerosis epidemiology and clinical course in children in Russia. In: W. Firnhaber, K. Lauer (eds). *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update*. Leuchtturm – Verlag: LTV Press 1994; 231–235.
34. Hanefeld F., Bauer H.I., Christen H.I. et al. Multiple sclerosis in childhood: report of 15 cases. *Brain Dev* 1991; 13: 410–416.
35. Hanefeld F. Multiple sclerosis in childhood. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; 5: 359–363.
36. Hanefeld F.A. Characteristics of childhood multiple sclerosis. *Int MSJ* 1997; 1: 91–98.
37. Kalb R.C., Di Lorenzo T.A., LaRocca N.G. et al. The impact of early onset multiple sclerosis on cognitive and psychosocial indices. *Int J MS Care* 1999; 1: 1–6.
38. Krupp L.B., Belman A.L., Cianciulli C. et al. Clinical, demographic and cognitive features of childhood onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2002; 8: Suppl: S86.
39. Maeda Y., Kitamoto I., Kurokawa T. et al. Infantile multiple sclerosis with extensive white matter lesions. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 5: 317–319.
40. Metafratzi Z., Argyropoulou M.I., Tzoufi M. et al. Conventional MRI and magnetization transfer imaging of tumor-like multiple sclerosis in a child. *Neuroradiology* 2002 Jan; 44: 1: 97–99.
41. Mikaeloff Y., Moreau T., Deboussier M. et al. Interferon- β treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediat* 2001 Sept; 139: 3: 443–446.
42. National Multiple Sclerosis Society's 2002 National Leadership Conference, Nashville, Tennessee. *When children Get MS: Programs and Research* 2002.
43. Paty D., Boiko A., Bikova O. et al. Natural history of multiple sclerosis in children: comparison of the data from Moscow and Vancouver. *Rev Neurol* 2000; 156: Suppl 3: 3S145.
44. Pinhas-Hamiel O., Barak Y., Sierher I., Achiron A. Juvenile multiple sclerosis: clinical features and prognostic characteristics. *J Pediat* 1998; 132: 735–737.
45. Pinhas-Hamiel O., Sarova-Pinhas I., Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: Clinical features and management. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 5: 329–336.
46. Roth M.P., Clayton I., Patois E., Alperovich A. Gender distribution in parents and children concordant for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 597–604.
47. Rouillet E. Childhood multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*, 1998; 154: 8–9: 619–622 (French).
48. Ruggieri M., Polozzi A., Pavone L., Grimaldi L.M.E. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999; 53: 478–484.
49. Sadovnick A.D., Bulman D., Ebers G.C. Parent-child concordance in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 252–255.
50. Sadovnick A.D., Ebers G.C. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 17–29.
51. Sanchez-Calderon M., de Santos T., Martin S. et al. Multiple sclerosis in childhood: our experience and a review of literature. *Rev Neurol* 1998 Aug; 27: 156: 237–241 (Span).
52. Selcen D., Anlar B., Renda Y. Multiple sclerosis in childhood: report of 16 cases. *Eur Neurol* 1996; 36: 79–84.
53. Sevón M., Sumelahti M.-L., Tienari P. et al. Multiple sclerosis in childhood and its prognosis. *Int MS J* 2001; 8: 1: 28–33.
54. Shaw C.M., Alvord E.C. Multiple sclerosis beginning in infancy. *J Child Neurol* 1987; 2: 252–256.
55. Sheremata W., Brown S.B., Curlless R.R., Dunn H.G. Childhood multiple sclerosis: a report of 12 cases. *Ann Neurol* 1981; 1: 304.
56. Silmone I.L., Carrara D., Tortorella C. et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59: 12: 1922–1928.
57. Silva A., Sa M.J. Young-onset multiple sclerosis. *Rev Neurol* 1999; 28: 11: 1036–1040.
58. Sindern E., Haas J., Stark E., Wurster U. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 280–284.
59. Talab R.T., Talabova M.T., Serclova L.S. Multiple sclerosis in childhood, treatment experience and side effects. Presented at Congress: 11th ENS. Paris, France 2001.
60. Tenenbaum S.N., Segura M.J., Fejerman N. Disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis. Presented at Congress: 17th ECTRIMS. Dublin, Ireland 2001.
61. Tenenbaum S.N., Segura M.J., Fejerman N. Tolerability and efficacy of disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis. Presented at Congress: 53rd AAN. Philadelphia, USA 2001.
62. Trojano M., Liguori M., Bosco Zimatore G. et al. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 51: 4: 475–480.
63. van Lieshout H.B., van Engelen B.G., Sanders E.A., Renier W.O. Diagnostic multiple sclerosis in childhood. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 339–343.
64. Visudhiphan P., Chiemchanya S., Santadusit S. Optic neuritis in children: recurrence and subsequent development of multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 293–295.
65. Wang C.H., Walsh K. Multiple ring-enhancing lesions in a child with relapsing multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2002; 17: 1: 69–72.
66. Wang P.J., Tseng C.L., Young C. et al. Multiple sclerosis in children: clinical, neuroimaging, and neuropsychological correlation. *Acta Paed Sin* 1995; 36: 93–100.
67. Waubant E., Hietpas J., Stewart T. et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001 Aug; 32: 4: 211–213.

Поступила 27.11.03