

Подострый склерозирующий панэнцефалит: актуальная угроза

А.К. Шакарян^{1,2}, А.М. Демкина², Н.Н. Зверева², А.Ю. Ртищев²¹ФГАНУ «Научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Subacute sclerosing panencephalitis: current threat

A.K. Shakaryan^{1,2}, A.M. Demkina², N.N. Zvereva², A.Yu. Rtishchev²¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Актуальность данной проблемы связана с прогнозируемым ростом числа больных подострым склерозирующим панэнцефалитом — трудно диагностируемым, неуклонно прогрессирующим заболеванием головного мозга с неизбежно летальным исходом. Заболевание развивается после перенесенной кори, при этом не имеет связи с клиническим вариантом острой инфекции: заболевают дети как с манифестной формой, так и перенесшие заболевание в бессимптомной или abortивной форме. Всемирная организация здравоохранения оценивает заболеваемость подострым склерозирующим панэнцефалитом от 4 до 11 пациентов на 100 тыс. случаев кори. Время от перенесенной кори до дебюта подострого склерозирующего панэнцефалита составляет от 2,5 года до 34 лет. В связи со вспышками кори в 2011–2014 и 2017–2019 гг. в ближайшие годы в России ожидается рост количества заболевших. Трудности диагностики обусловлены вариативностью клинической картины подострого склерозирующего панэнцефалита и отсутствием изменений при магнитно-резонансной томографии на ранних стадиях, в связи с чем у пациентов с неврологической симптоматикой важно включать подострый склерозирующий панэнцефалит в дифференциально-диагностическом ряд. Скрининг на подострый склерозирующий панэнцефалит следует проводить у детей с острым снижением когнитивных функций, миоклонусом или впервые возникшим эпилептическим синдромом. Этиотропная терапия подострого склерозирующего панэнцефалита не разработана. Большинство методов лечения направлены на уменьшение выраженности симптомов. В настоящее время единственным способом борьбы с этой болезнью является всеобщая вакцинопрофилактика кори.

Ключевые слова: дети, подострый склерозирующий панэнцефалит, корь, вакцинация, комплекс Radermecker, миоклонус.

Для цитирования: Шакарян А.К., Демкина А.М., Зверева Н.Н., Ртищев А.Ю. Подострый склерозирующий панэнцефалит: актуальная угроза. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 6–XX. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-6-XX

The relevance of this problem is associated with a predicted increased incidence of subacute sclerosing panencephalitis, a steadily progressive and difficult to diagnose fatal brain disease. Subacute sclerosing panencephalitis develops after measles and it does not correlate with clinical type of an acute measles infection: it affects both persons with manifest measles and ones who have had an asymptomatic or abortive disease. WHO estimates the incidence of subacute sclerosing panencephalitis as 4–11 per 100,000 measles cases. The latency period from measles to the onset of subacute sclerosing panencephalitis is between 2.5 and 34 years. As a result of measles outbreaks in 2011–2014 and 2017–2019 an increase in the number of subacute sclerosing panencephalitis cases in Russia is expected soon. Diagnostic difficulties are caused by multiplicity of subacute sclerosing panencephalitis clinical manifestation and the absence of MRI changes in early stages. Thereby, it is important to exclude SSPE in patients with neurological symptoms. Screening tests for subacute sclerosing panencephalitis should be conducted in children with acute cognitive impairment, myoclonus, or a new onset of epileptic syndrome. The specific cure for subacute sclerosing panencephalitis has not been developed yet. Most treatments aim at reducing symptoms. Up to date, the only way to conquer this disease is routine measles vaccination.

Key words: children, subacute sclerosing panencephalitis, measles, vaccination, Radermecker complex, myoclonus.

For citation: Shakaryan A.K., Demkina A.M., Zvereva N.N., Rtishchev A.Yu. Subacute sclerosing panencephalitis: current threat. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(4): 6–XX (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-6-XX

К концу первого десятилетия XXI века в большинстве экономически развитых стран корь считалась ликвидированной. В дальнейшем на фоне

снижения охвата иммунизацией снизился коллективный иммунитет, что привело к крупным вспышкам, и сегодня корь считается «вновь появившейся

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Шакарян Армен Каренович — науч. сотр. клинического отдела Научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова (Институт полиомиелита); асс. кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; ORCID: 0000-0003-3417-3631 e-mail: armen2@mail.ru

108819 Москва, поселение Московский, пос. Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1

Демкина Александра Михайловна — ординатор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национально-

го исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-2137-2749

Зверева Надежда Николаевна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2699-0439

Ртищев Алексей Юрьевич — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1456-8073

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

инфекцией» [1]. До пандемии COVID-19 в европейском регионе Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) отмечался беспрецедентный рост заболеваемости корью, достигнув максимума в 2019 г., когда в европейском регионе было зарегистрировано 104 248 случаев инфекции с наибольшим количеством заболевших на территории Украины (57 282, или 55% от всех случаев кори в европейском регионе), Казахстана (13 326, или 13%), России (4 153, или 4%) и Грузии (3 920, или 4%) [2].

На фоне подъема заболеваемости корью по всему миру все чаще регистрируются случаи такого тяжелого осложнения кори, как подострый склерозирующий панэнцефалит [3]. Подострый склерозирующий панэнцефалит — медленно прогрессирующее заболевание головного мозга, вызываемое мутантным вирусом кори; оно представляет собой персистирующий хронический энцефалит вследствие развития распространенной демиелинизации центральной нервной системы (ЦНС) [4]. Название заболевания отражает некоторые особенности течения и патогенеза: развитие в течение нескольких месяцев (подострое течение), характерная патоморфология (склероз) и вовлечение всех отделов головного мозга (панэнцефалит) [5].

Подострый склерозирующий панэнцефалит развивается после перенесенной коревой инфекции и вызывается диким вирусом кори с измененным генотипом. Вирус кори относится к роду *Morbillivirus* и принадлежит к семейству *Paramyxoviridae*. Восемь типов (А–Н) и 24 генотипа вируса кори дикого типа поражают человека, но связи конкретного генотипа с риском развития подострого склерозирующего панэнцефалита не выявлено [4, 6]. РНК вируса, извлеченная из аутопсийных тканей головного мозга больных подострым склерозирующим панэнцефалитом, демонстрирует геномные мутации, которые нарушают структуру и функционирование кодируемых белков вируса [7].

В среднем латентный период, определяемый как период от перенесенной кори до появления неврологических симптомов, варьирует от 7 до 10 лет, медиана латентного периода составляет 9,5 года (от 2,5 года до 34 лет) [8]. Меньший латентный период характерен для детей, инфицированных вирусом кори в возрасте младше 2 лет, или при внутрисемейных случаях кори [9].

Глобальная заболеваемость подострым склерозирующим панэнцефалитом неизвестна. В связи с этим регистрируемая заболеваемость сильно варьирует от 0,2 до 40 случаев на 1 млн населения в год. Анализ доступных данных из разных стран показывает, что истинная заболеваемость должна составлять примерно 4–11 случаев подострого склерозирующего панэнцефалита на 100 тыс. случаев кори [10].

Более высокий риск развития подострого склерозирующего панэнцефалита связан с коревой инфекцией, перенесенной в раннем возрасте. К.А. Wendorf

и соавт. [9] в эпидемиологическом исследовании, проведенном с 1998 по 2015 г. в США, сообщили о 17 пациентах с подострым склерозирующим панэнцефалитом. При инфицировании корью в возрасте младше 5 лет частота развития подострого склерозирующего панэнцефалита составляла 1:1367, при инфицировании в младенчестве — 1:609 [8]. Рассчитанный риск развития подострого склерозирующего панэнцефалита после перенесенной кори в Англии и Уэльсе в период с 1970 по 1989 г. для детей, болевших корью в возрасте до 1 года, был в 16 раз выше, чем для детей, перенесших ее в возрасте младше 5 лет [11]. Дети первого года жизни не подлежат вакцинации против кори и вовлекаются в эпидемический процесс пассивно вслед за ростом заболеваемости и увеличением числа источников инфицирования среди старшего населения. Ретроспективный анализ заболеваемости корью в разных возрастных группах населения РФ в 2003–2005 гг. показал, что в целом по стране наибольшая заболеваемость регистрировалась у детей первого года жизни [12]. В 2019 г. в европейском регионе дети первого года жизни составляли 11% от всех заболевших корью, но заболеваемость в этой возрастной группе была самой высокой — 1 060 на 1 млн [2]. Дети, рожденные матерями, страдающими подострым склерозирующим панэнцефалитом, как правило, здоровы [13].

Число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита прямо пропорционально уровню заболеваемости корью и обратно пропорционально охвату вакцинации против этой инфекции [10, 14, 15]. Многолетние исследования показали, что единственный и крайне эффективный способ профилактики подострого склерозирующего панэнцефалита — вакцинация от кори. Повсеместное внедрение обязательной иммунизации в 60-х годах XX века привело к резкому снижению заболеваемости и смертности от этой болезни [10]. В довакцинальную эпоху даже в экономически развитых странах наблюдалась исключительно высокая заболеваемость подострым склерозирующим панэнцефалитом. Так, в США с момента введения массовой вакцинации число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита снизилось в 60 раз: с 0,61 до 0,01 на 1 млн населения. Недостаточный охват обязательной иммунизацией в развивающихся странах приводит к сохранению заболеваемости корью и подострым склерозирующим панэнцефалитом. В настоящее время наибольшее число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита выявляется в Индии, Пакистане, Папуа–Новой Гвинее. В европейском регионе наибольшее число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита регистрируется в Турции. Таким образом, можно предположить, что большое число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита останется незарегистрированным [4]. Дополнительным фактором, осложняющим адекватную оценку

заболеваемости, является отсутствие обязательной регистрации случаев в системе статистического учета национального уровня.

В ходе исследований обнаружено, что, в отличие от вакцинных штаммов, дикие штаммы кори имеют уникальный участок генома (*i-motif* — структура ДНК в виде узла) из трех остатков, которые обуславливают повышенную способность к диссеминации. В многочисленных исследованиях биопсийного материала от детей с подострым склерозирующим панэнцефалитом выявлялись только генотипы диких вирусов кори, гомологичные штаммам, циркулирующим в районе первичного инфицирования, вакцинные штаммы не выделены ни в одном случае. Таким образом, вакцинные штаммы не способны вызывать подострый склерозирующий панэнцефалит и заболевание может развиваться только при инфицировании дикими штаммами [4, 5, 9, 10].

Изучение патогенеза подострого склерозирующего панэнцефалита продолжается. Доказано, что вирус кори подвергается генетическим мутациям только после проникновения в головной мозг [4]. Остается неясным, в какой именно момент вирус проникает в головной мозг: во время манифестной кори или в отсроченном периоде [16]. Проникновение дикого вируса кори в клетки головного мозга может быть объяснено несколькими механизмами [4, 6]. Недавние исследования *in vitro* показывают, что рибонуклеопротеиновый комплекс мутантного вируса эволюционирует, и это придает ему дополнительные свойства, способствующие передаче вирусных частиц по нейронам через синапсы. Высказано предположение, что существует клеточный рецептор, концентрация которого особенно высока в синапсах, на который воздействует мутантный вирус кори для проникновения в нейроны [9, 16, 17]. Вирус в течение некоторого времени остается в состоянии покоя, прежде чем вызвать воспалительную реакцию, приводящую к разрушению нейронов, что и проявляется в виде подострого склерозирующего панэнцефалита [9, 14]. Персистенция вируса в головном мозге приводит к выраженной моноклеарной воспалительной реакции, опосредованной Т-лимфоцитами CD4+ и CD8+ вместе с моноцитами и В-лимфоцитами, которые участвуют в процессе выработки антител [4].

Таблица 1. Критерии Дэйкена для диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита [4]

Table 1. Dyken criteria for the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis

Метод исследования	Критерий
Клинические признаки	Прогрессирующее снижение умственного развития Генерализованный миоклонус
Электроэнцефалограмма	Периодические разряды на электроэнцефалограмме
Исследование цереброспинальной жидкости	Повышенный гамма-глобулин или олигоклональный паттерн
Коревые антитела	Повышенные титры в цереброспинальной жидкости
Биопсия головного мозга	Внутриядерные и цитоплазматические включения РНК или антигены вируса кори

Можно предположить, что иммунный ответ у пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом неэффективен для элиминации вируса и контроля репликации в ЦНС [18].

Подкорковая демиелинизация представляет ранней находкой у больных с подострым склерозирующим панэнцефалитом. Высказано предположение, что при подостром склерозирующем панэнцефалите перекрестная реактивность между антигенами вируса и миелина может привести к аутоиммунно-опосредованной демиелинизации. По мере прогрессирования заболевания увеличивается потеря нейронов, что на магнитно-резонансной томограмме соответствует корковой атрофии [4, 5, 9]. «Золотым стандартом» диагностики признана биопсия головного мозга с детекцией вируса кори. Однако ввиду трудности проведения процедуры, риска развития осложнений, а также отсутствия повсеместной доступности биопсии в практике используется набор клинико-лабораторных и инструментальных критериев для диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита [9]. До 2010 г. диагноз выставлялся на основании критериев Dyken (табл. 1), согласно которым диагноз вероятен при наличии 3 из 5 пунктов, достоверен при наличии последнего критерия (выделение РНК или антигенов вируса кори из биоптата головного мозга или при наличии типичных внутриядерных и цитоплазматических включений в клетках головного мозга) в сочетании с любыми 3 другими критериями [4].

В 2010 г. эти критерии были пересмотрены из-за вариативного характера проявлений подострого склерозирующего панэнцефалита и разработан второй набор, включающий большие и малые критерии [9]. К *большим критериям* относятся следующие:

- типичная или атипичная клиническая картина. При этом типичное течение определяется как острое, быстрое, подострое, хроническое прогрессирующее или хроническое рецидивирующе-ремиттирующее течение. Атипичные проявления включают судороги, затяжную стадию I или необычный возраст на момент проявления;

- повышенный уровень антител против кори, превышающий или равный 1:4 в цереброспинальной жидкости или 1:256 в сыворотке крови.

Малые критерии включают подтверждающие доказательства клинических проявлений:

- высокоамплитудные медленные волны, возникающие билатерально и синхронно с фиксированным и регулярным интервалом, зарегистрированные при электроэнцефалографии. Их называют медленноволновыми комплексами, или комплексами Radermecker;
- повышенный уровень глобулинов в цереброспинальной жидкости, который составляет более 20% от общего белка;
- результаты биопсии головного мозга, соответствующие подострому склерозирующему панэнцефалиту;
- молекулярный тест, используемый для выявления мутантного генома вируса кори.

В ряде источников эти критерии называют модифицированными критериями Dyken, согласно которым для диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита необходимо иметь 2 больших и 1 малый критерии, с уточнением, что чувствительность и специфичность новых критериев еще предстоит оценить для общей выборки и у беременных женщин [9, 14].

Диагностические критерии — хорошее подспорье для практикующих врачей. При этом если для установления диагноза не хватает подтверждающих критериев, а посткоревой панэнцефалит, по мнению врача, остается вероятным, по-прежнему доступны гистопатологические исследования — «золотой стандарт» диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита.

Первым большим критерием диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита служит клиническая картина. При этом следует учитывать вариативность течения панэнцефалита, в том числе наличие атипичных форм. В типичном случае подострый склерозирующий панэнцефалит характеризуется дебютом с когнитивных и мнестических нарушений без выраженных очаговых неврологических знаков [4, 14, 16]. Кроме того, подострый склерозирующий панэнцефалит может проявляться периодическим миоклонусом, нарушениями походки, центральным параличом, вегетативной дисфункцией, потерей зрения и быстрым переходом в вегетативное состояние [4, 9, 14]. Первоначально наблюдаются изменения личности или поведения в дополнение к плохой успеваемости в школе и ухудшению умственного развития [4, 5, 9]. Появляются забывчивость, поведенческие изменения (например, гиперсексуальность и невнимательность) [4]. По мере прогрессирования болезни нарастают речевые нарушения и трудности при ходьбе. Со временем пациенты становятся акинетичными и немymi [4, 5].

Миоклонус при типичном течении заболевания периодический, стереотипный и, как правило, генерализованный. С учетом особенностей детского

возраста, когда жалобы не могут быть четко сформулированы, следует обращать внимание на «самопроизвольное» выпадение предметов, периодические немотивированные падения ребенка. При неврологическом осмотре можно выявить дисметрию и дискоординацию [4, 9]. Часто имеются выраженные пирамидные знаки. У больных развивается вегетативная нестабильность, проявляющаяся фебрилитетом и выраженной генерализованной потливостью [4].

Нарушения органа зрения могут предшествовать началу мнестических и неврологических нарушений. Может быть повреждено любое звено зрительного анализатора: от кровоизлияний в сетчатку до отека диска зрительного нерва и полной корковой слепоты. Первым симптомом может стать фокальный некротизирующий макулярный ретинит, хориоретинит, которые появляются примерно за 2 года (от нескольких недель до нескольких лет) до прогрессирующей неврологической симптоматики. В целом офтальмологическая симптоматика наблюдается в 42% случаев [4, 9].

Течение подострого склерозирующего панэнцефалита разделено на этапы, каждый из которых описывает определенную фазу заболевания (табл. 2). Стадия I включает множество личностных или поведенческих изменений, таких как раздражительность, деменция, вялость, социальная изоляция или регрессия речи. Во II стадии развивается прогрессирующее снижение двигательной функции, включая миоклонус, дискинезию и дистонию. Стадия III характеризуется прогрессированием экстрапирамидных симптомов, нарастанием спастичности и позиционными нарушениями. Стадия IV диагностируется у пациентов с акинетическим мутизмом, вегетативной недостаточностью или вегетативным состоянием [9].

Подострый склерозирующий панэнцефалит протекает атипично примерно в 10% случаев [19]. Атипичные проявления могут включать судорожные расстройства, плохо контролируемые лекарственными препаратами, изолированные психические (к примеру, под маской шизофрении) или экстрапирамидные симптомы [9, 14, 19, 20]. Возможен дебют с моторных нарушений или инсультоподобное течение [21, 22]. У некоторых пациентов возникают судороги, фокальные или генерализованные, примерно у 30% пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом развивается эпилепсия в отсроченном периоде [9].

Типичный случай подострого склерозирующего панэнцефалита имеет тенденцию к стремительному течению с неврологическим дефицитом в первые 3 мес или летальным исходом в течение 6 мес примерно в 2/3 случаев. Заражение вирусом кори в возрасте младше 2 лет и коинфекция с другими вирусами служат факторами риска молниеносного, атипичного течения [9, 16].

Таким образом, подострый склерозирующий панэнцефалит имеет разнообразные варианты дебюта, что крайне затрудняет диагностику [21]. Скрининг на подострый склерозирующий панэнцефалит следует проводить у детей с острым снижением когнитивных функций, миоклонусом или впервые возникшим эпилептическим синдромом [9]. Широкий спектр и вариативность возникающих расстройств диктует необходимость вовлечения в диагностический процесс специалистов разного профиля, в том числе психиатров, неврологов и, в определенной степени психологов.

При общепринятом лабораторном обследовании отклонения не выявляются. В цереброспинальной жидкости, как правило, изменений не находят: в ряде случаев может определяться умеренно повышенный уровень белка и незначительный плеоцитоз. Увеличение уровня глобулинов в цереброспинальной жидкости более 20% служит малым критерием диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита [4, 9, 14].

Наибольшее значение приобретает иммуноферментный анализ цереброспинальной жидкости на коревые антитела, который имеет чувствительность 100%, специфичность 93,3% и прогностическую ценность положительного результата 100% [4, 14]. Большим критерием диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита являются высокие титры противокоревых антител: в сыворотке крови 1:256 или в цереброспинальной жидкости

1:4 (см. табл. 2). Олигоклональные полосы в цереброспинальной жидкости служат маркером хронического интратекального иммунного процесса, обнаруживаются примерно у 90% пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом. С учетом особенностей нозологии и дифференциально-диагностического спектра, в который входят другие иммуноопосредованные заболевания нервной системы, это исследование было исключено из критериев диагностики ввиду низкой специфичности [4, 14]. Следует подчеркнуть, что возбудитель кори в цереброспинальной жидкости обычно не выявляется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), что связано с отсутствием типичной продуктивной инфекции в головном мозге с внеклеточным выходом вируса [14].

Другим малым критерием диагностики служит обнаружение специфических изменений на электроэнцефалограмме — комплексов Radermecker. Они описываются в 65–83% случаев подострого склерозирующего панэнцефалита и представляют собой высокоамплитудные медленные волны, возникающие билатерально и синхронно, с фиксированным и регулярным интервалом. В некоторых случаях описаны нетипичные признаки, такие как отсутствие ритмичности, различные интервалы между медленноволновыми комплексами с предшествующими им спайк-волнами в затылочных областях [4, 9, 14, 16]. Таким образом, врачи функциональной диагностики

Таблица 2. Клинические и электроэнцефалографические признаки стадий подострого склерозирующего панэнцефалита [14]

Table 2. Clinical and electroencephalographic characteristics of subacute sclerosing panencephalitis stages

Стадия	Клинические данные	Коррелирующие изменения электроэнцефалограммы
I	Изменения личности, неуспеваемость в школе, необычное поведение.	Фон — норма. Периодические комплексы и фронтальные дельта-волны ++
IA	Легкие психические и/или поведенческие изменения	
IB	Выраженные психические изменения	
Стадия II	Генерализованные, повторяющиеся и частые миоклонические подергивания, судороги, деменция	Фон — норма. Периодические комплексы в большинстве случаев, фронтальные дельта-волны в большинстве случаев +++
IIA	Миоклонус и/или другие непроизвольные движения и эпилептические припадки	Очаговое замедление примерно в 50% случаев
IIB	Очаговая неврологическая симптоматика (нарушения речи, потеря зрения и мышечная слабость конечностей)	
IIC	Выраженные непроизвольные движения, тяжелый миоклонус или очаговый неврологический дефицит, нарушающий полноценную повседневную деятельность	От стадии IIA к стадии IIC — нарастание эпилептогенной активности, менее выраженное в стадии IID
IID	Акинетический мутизм, вегетативное состояние, децеребрация, декортикационная ригидность или кома	
Стадия III	Ригидность, экстрапирамидные симптомы и прогрессирующее снижение ответа на раздражитель	Фон аномальный. Периодические комплексы и фронтальные дельта-волны +
Стадия IV	Кома, вегетативное состояние, вегетативная недостаточность и акинетический мутизм	Фон аномальный. Периодические комплексы и фронтальные дельта-волны —

Примечание. + реже (rarely); ++ чаще (often); +++ гораздо чаще (frequently); — отсутствует (absent).

могут быть первыми в диагностической линии у больных с подострым склерозирующим панэнцефалитом, в связи с этим крайне важно повышение информированности специалистов этой категории, включенных в диагностический процесс.

В критерии диагностики не входят результаты нейровизуализации, поскольку на начальных стадиях подострого склерозирующего панэнцефалита изменения при компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга чаще всего не определяются. На более поздних стадиях на магнитно-резонансной томограмме выявляют гиперинтенсивные сигналы в режиме T2 и FLAIR, которые обычно бывают двусторонними асимметричными, располагаются в подкорковом, перивентрикулярном и корковом веществе. В дальнейшем развивается прогрессирующая атрофия коры головного мозга. Реже поражаются мозолистое тело, базальные ганглии, мозжечок и ствол мозга. Изолированное поражение ствола головного мозга можно расценивать как предвестник подострого склерозирующего панэнцефалита, и это состояние может быть неправильно диагностировано как клинически изолированный синдром [4, 9]. Изменения на магнитно-резонансной томограмме могут прогрессировать, несмотря на клиническую стабилизацию, а степень изменений при магнитно-резонансной томографии мало соответствует клиническим данным [9, 19].

В число дополнительных критериев диагностики также входят специфические для подострого склерозирующего панэнцефалита патоморфологические изменения и выделение генома мутантного вируса кори из биоптатов мозга. Биопсия головного мозга как «золотой стандарт» диагностики представляет собой инвазивный метод, и его целесообразно использовать в исключительных случаях, когда другие методы диагностики неубедительны [4, 9].

Подострый склерозирующий панэнцефалит имеет неуклонно прогрессирующее течение. Специфическая терапия не разработана, большинство методов лечения направлены на уменьшение выраженности симптомов. Только у 30% больных на фоне неспецифической терапии замедляется течение заболевания, увеличивается продолжительность жизни или возникает клиническое улучшение [9, 14]. В настоящее время перспективным может стать применение изопринозина, интерферона- α , рибавирина и их комбинаций [4, 14]. В 2003 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования, включавшего 67 пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом, в котором сравнивалась эффективность перорального приема изопринозина (группа А) и комбинированного лечения изопринозином и внутривенным введением интерферона- α -2b (группа В). В результате ни по одному из оцениваемых критериев между двумя группами не было статистически значимых различий. Однако наблюдаемые

показатели удовлетворительного исхода (стабилизация, улучшение) у 30% пациентов обеих групп были выше, чем показатели спонтанной ремиссии (5–10%), о которых сообщалось в литературе; это позволяет предположить, что лечение лучше, чем его отсутствие [23].

Экспериментальное применение апрепитанта (антагониста нейростатина-1) не показало клинической эффективности, однако исследователями по-прежнему рассматривается как перспективное в стабилизации больных с подострым склерозирующим панэнцефалитом [24]. В качестве альтернативного лечения в нескольких сообщениях рекомендуется кетогенная диета, которая широко используется для снижения частоты и тяжести эпилептических приступов другой этиологии [9].

Суммируя изложенное, еще раз подчеркнем, что подострый склерозирующий панэнцефалит — тяжелое последствие перенесенной кори, которое характеризуется диффузным поражением головного мозга. Из-за разнообразия клинической картины, а также возможности атипичного течения ранняя диагностика затруднена. В связи с этим подострый склерозирующий панэнцефалит целесообразно включать в дифференциально-диагностический список неврологических заболеваний, в случае если у врача возникают сомнения в правильности установленного ранее диагноза. Подтвержденная корь в анамнезе должна настораживать клиницистов в отношении подострого склерозирующего панэнцефалита, особенно при появлении остро возникшей психотической и/или неврологической симптоматики. При этом следует отметить, что факт перенесенной кори не входит в перечень диагностических критериев подострого склерозирующего панэнцефалита, поскольку в редких случаях корь могла быть не диагностирована в связи с митигированным или бессимптомным течением. Соответственно у лиц, имеющих сведения о вакцинации против кори, подострый склерозирующий панэнцефалит также должен включаться в дифференциальный диагноз, так как пациент мог перенести натуральную корь до наступления возраста вакцинации. Таким образом, при наличии у пациента острого снижения когнитивных функций, миоклонуса или впервые возникшего эпилептического синдрома, генез которого неясен, целесообразно проведение серологического исследования крови на коревую инфекцию. При положительном результате (титр 1:256 и выше) показано дополнительное обследование в отношении подострого склерозирующего панэнцефалита, в том числе исследование уровня специфических антител в цереброспинальной жидкости.

По всему миру регистрируются новые случаи подострого склерозирующего панэнцефалита на фоне снижения уровня вакцинопрофилактики из-за нерешительности в отношении вакцинации, неугасающей деятельности антипрививочного дви-

жения, снижения приверженности к вакцинации, усугубленное пандемией COVID-19, и замедление реализации программы вакцинации во время пандемии COVID-19 [3, 9, 25, 26]. Дополнительными глобальными причинами служат социально-экономические кризисы, локальные конфликты, вспышки других заболеваний, которые становятся приоритетными для здравоохранения [14]. Суммарное влияние указанных факторов приводит к закономерному снижению уровня коллективного иммунитета [9].

В настоящее время единственным способом борьбы с риском появления подострого склерозирующего панэнцефалита остается вакцинопрофилактика кори. Привитый от кори ребенок полностью защищен от подострого склерозирующего панэнцефалита (если он не перенес корь до вакцинации), поскольку заболевание может развиваться только после типичной продуктивной коревой инфекции, а вакцинальный штамм не провоцирует подострый склерозирующий панэнцефалит. Охват профилактическими прививками выше 95% позволит защитить от кори вакцинированных детей и создать эффект защитного «кокона» вокруг лиц, которые еще не достигли вакцинального

возраста или не могут быть привиты по состоянию здоровья [3]. Окружение ребенка, не достигшего возраста вакцинации, будучи привитыми сводит к минимуму возможность инфицирования. Таким образом, вакцинация от кори приводит не только к снижению заболеваемости, но и к опосредованной защите невакцинированного населения и к снижению риска развития подострого склерозирующего панэнцефалита.

Учитывая предшествующие вспышки заболеваемости корью в 2011–2014 и 2017–2019 гг. с высоким уровнем вовлечения детей первого года жизни, а также длительность латентного периода, в настоящее время следует ожидать увеличения числа случаев подострого склерозирующего панэнцефалита как в европейском регионе, так и в России. С большой вероятностью максимальное число больных в пределах региона будет на территории Украины. Появление новых случаев подострого склерозирующего панэнцефалита следует ожидать уже в 2023 г., пик заболеваемости придется на 2027–2028 гг., а ожидаемый высокий уровень заболеваемости подострым склерозирующим панэнцефалитом может сохраняться вплоть до 2053 г.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Brechot C., Bryant J., Endtz H., Garry R.F., Griffin D.E., Lewin S.R. et al. 2018 international meeting of the Global Virus Network. *Antiviral Res.* 2019; 163: 140–148. DOI: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2019.01.013
2. Эпидемиологическая справка ВОЗ: эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией: № 1/2020 [WHO EpiBrief: a report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region: No. 1/2020] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/360804> / Ссылка активна на 26.06.2023.
3. Campbell H., Lopez Bernal J., Bukasa A., Andrews N., Baker E., Maunder P. et al. A Re-emergence of Subacute Sclerosing Panencephalitis in the United Kingdom. *The Pediatric infectious disease journal* 2023; 42(1): 82–84. DOI: 10.1097/INF.0000000000003744
4. Garg R.K., Mahadevan A., Malhotra H.S., Rizvi I., Kumar N., Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol.* 2019; 29(5): e2058. DOI: 10.1002/RMV.2058
5. Gutierrez J., Issacson R.S., Koppel B.S. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52(10): 901–907. DOI: 10.1111/j.1469–8749.2010.03717.x
6. Moss W.J. Measles. *Lancet.* 2017; 390(10111): 2490–2502. DOI: 10.1016/S0140–6736(17)31463–0
7. Rocke Z., Belyayeva M. Subacute Sclerosing Panencephalitis. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560673> / Ссылка активна на 26.06.2023.
8. Mekki M., Eley B., Hardie D., Wilmschurst J.M. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61(10): 1139–1144. DOI: 10.1111/dmcn.14166
9. Wendorf K.A., Winter K., Zipprich J., Schechter R., Hacker J.K., Preas C. et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: The Devastating Measles Complication That Might Be More Common Than Previously Estimated. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(2): 226–232. DOI: 10.1093/cid/cix302
10. Miller C., Farrington C.P., Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970–1989. *Int J Epidemiol.* 1992; 21(5): 998–1006. DOI: 10.1093/ije/21.5.998
11. Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Дубовицкая Е.Л. и др. Заболеваемость корью в разных возрастных группах в период элиминации инфекции. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16(3): 18–25. [Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Tikhonova N.T., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Dubovitskaya E.L. et al. Measles Cases by Age Group during the Elimination of Infection. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika.* 2017; 16(3): 18–25. (in Russ.) DOI: 10.31631/2073–3046–2017–16–3–18–25]
12. Campbell H., Andrews N., Brown K.E., Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(6): 1334–1348. DOI: 10.1093/ije/dym207
13. Lebon P., Gelot A., Zhang S.Y., Casanova J.L., Hauw J.J. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177(9): 1059–1068. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.02.387
14. Sato Y., Watanabe S., Fukuda Y., Hashiguchi T., Yanagi Y., Ohno S. Cell-to-Cell Measles Virus Spread between Human Neurons Is Dependent on Hemagglutinin and Hyperfusogenic Fusion Protein. *J Virol.* 2018; 92(6): e02166–17. DOI: 10.1128/JVI.02166–17
15. Angius F., Smuts H., Rybkina K., Stelitano D., Eley B., Wilmschurst J. et al. Analysis of a Subacute Sclerosing Panencephalitis Genotype B3 Virus from the 2009–2010 South African Measles Epidemic Shows That Hyperfusogenic F Proteins Contribute to Measles Virus Infection in the Brain. *J Virol.* 2019; 93(4): e01700–18. DOI: 10.1128/JVI.01700–18
16. Griffin D.E. Measles virus persistence and its consequences. *Curr Opin Virol.* 2020; 41: 46–51. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.03.003

17. Papetti L., Amodeo M.E., Sabatini L., Baggieri M., Capuano A., Graziola F. et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Children: The Archetype of Non-Vaccination. *Viruses*. 2022; 14(4): 733. DOI: 10.3390/v14040733
18. Arora S., Jolly A.J., Suhas S., Arasappa R., Kamble N., Pal P.K. et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis Masquerading as Schizophrenia: An Example of Diagnostic Overshadowing in Neuropsychiatry. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022; 24(3): 21cr02997. DOI: 10.4088/PCC.21cr02997
19. Garg M., Arora A., Kulkarni S.D., Hegde A.U., Shah K.N. Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE): Experience from a Tertiary-Care Pediatric Center. *J Neurosci Rural Pract*. 2022; 13(2): 315–320. DOI: 10.1055/s-0041–1740612
20. Reddy R.B., Joshi D., Kumar A. Subacute Sclerosing Panencephalitis with An Atypical Presentation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021; 24(6): 946–947. DOI: 10.4103/aian.AIAN_791_20
21. Gascon G.G. International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol*. 2003; 18(12): 819–827. DOI: 10.1177/088307380301801201
22. Oncel I., Sancar M., Konuskan B. Aprepitant in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatr Neurol*. 2020; 110: 59–63. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.05.009
23. Dubé È., Ward J.K., Verger P., MacDonald N.E. Vaccine Hesitancy, Acceptance, and Anti-Vaccination: Trends and Future Prospects for Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2021; 42: 175–191. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-090419–102240

Поступила: 31.05.23

Received on: 2023.05.31

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.