

УДК 616.832-004.2-053.2-085.373.034:611.14

ЕВТУШЕНКО С.К., МОСКАЛЕНКО М.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Межрегиональный центр демиелинизирующих заболеваний у детей при областной детской
клинической больнице, г. Донецк

КУРСОВАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА (БИОВЕН МОНО)

Резюме. В статье приведены результаты клинического и инструментального обследования детей с моно- и полисимптомными проявлениями рассеянного склероза. Описан характер течения заболевания и результаты иммуномодулирующей и симптоматической терапии. Обоснована методика терапии с применением курсового внутривенного введения иммуноглобулина (Биовен Моно) в зависимости от характера течения и стадии заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дети, иммуномодулирующая терапия, внутривенный иммуноглобулин.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее воспалительно-аутоиммунное демиелинизирующее заболевание нервной системы, начинающееся преимущественно в молодом (а нередко и в детском) возрасте, приводящее к ранней инвалидизации и ухудшению качества жизни. Именно это делает проблему РС социально значимой [3, 4]. Особенно важна осторожность в отношении к РС в неврологической педиатрической практике, так как у детей существуют особенности течения заболевания и есть высокий риск формирования стойкого необратимого неврологического дефицита и инвалидности уже в детстве [8, 16]. В настоящее время РС рассматривается как мультифакторное заболевание с наследственной предрасположенностью, реализуемой через полигенную систему, ответственную за иммунный ответ и тип метаболизма (HLA-DRW). К пусковому звену патологического процесса чаще относятся инфекционные агенты, в первую очередь вирусы: EBV, Herpes simplex VI, ретровирусы, вирусы кори, краснухи, а также JC-вирусы. Имеют значение географические и экологические факторы, оказывающие длительное воздействие и формирующие особенности индивидуального иммунного ответа и метаболизма. Факторами реализации патологического процесса (миелино- и аксонопатии, а также нейродегенерации) являются иммунопатологические и воспалительные механизмы с участием активированных Т-клеток, CD25, CD95,

цитокинов, аутоидиотипических антител [5, 6]. И все же основа заболевания — прогрессирующая демиелинизация проводящих путей (образно именуемая «болезнью обнаженных нервов») с клинической картиной многоочагового поражения головного и спинного мозга. Выделяют 5 основных этапов аутоиммунного патогенеза РС: 1) активация Т-клеток и их дифференцировка в аутореактивные CD4 Т-клетки; 2) пролиферация активированных Т-клеток; 3) вовлечение В-клеток и моноцитов в патологический процесс; 4) миграция Т-клеток через гематоэнцефалический барьер; 5) реактивация Т-клеток в ЦНС и индукция демиелинизации [23].

Типы течения РС, характерные как для взрослых, так и для детей:

1. Рецидивирующе-ремиттирующее. Характеризуется волнообразным течением с четко очерченными обострениями и последующим полным или частичным восстановлением нарушенной функции без признаков

Адрес для переписки с авторами:

Евтушенко Станислав Константинович
83003, Донецк, пр. Ильича, 16
ДонНМУ им. М. Горького,
кафедра детской и общей неврологии ФИПО
E-mail: centerdcp@gmail.com

© Евтушенко С.К., Москаленко М.А., 2014
© «Международный неврологический журнал», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

прогрессирования в период ремиссии. Этот тип течения наблюдается у 90 % детей с РС уже на ранних стадиях заболевания.

2. Первично-прогрессирующее (с самого начала заболевания отмечается неуклонное прогрессирование, без четких периодов обострения и ремиссий).

3. Вторично-прогрессирующее (после стадии обострений и ремиссий наступает стадия хронического нарастания необратимой неврологической симптоматики).

4. Прогрессирующее с обострениями (на фоне постоянного прогрессирования возникают четкие периоды обострения, после частичного купирования неврологического дефицита отмечается постепенное нарастание симптомов заболевания).

На начальных стадиях РС предсказать очередное обострение заболевания крайне трудно, особенно в детском возрасте. Именно по этой причине и затруднен ближайший и долгосрочный прогноз болезни. В этой связи самым информативным показателем прогноза РС являются особенности течения заболевания в первые 3–5 лет, а также эффективность проводимого лечения. По данным литературы, среди взрослых доброкачественное течение заболевания с редкими обострениями отмечается у 20 % пациентов, ремиттирующее течение с частыми обострениями — у 30 %, прогрессирующее течение — у 50 %. Смертность через 25 лет после начала заболевания составляет от 15 до 26 %. В то же время данные о частоте легкого и тяжелого течения РС у детей крайне противоречивы [4, 9, 10, 12]. И вместе с тем тяжелое течение РС у детей встречается значительно чаще. По нашим данным, тяжелое течение РС с частыми обострениями у детей отмечается в 29 % случаев, быстрое формирование стойкого неврологического дефицита — у 27 % пациентов, а трансформация ремиттирующего во вторично-прогрессирующее течение в первые 2 года болезни — у 13 % детей. Несмотря на крайне затруднительное лечение больных детей с РС, все же данное заболевание сегодня стало курабельным и управляемым. В настоящее время невролог располагает целым рядом современных иммуномодулирующих препаратов, позволяющих изменять течение РС: уменьшить частоту обострений, замедлить нарастание инвалидизации, улучшить качество жизни подобных детей и предотвратить преждевременную смерть. Однако кардинально решить проблему лечения этого тяжелого заболевания пока не удастся. К сожалению, этому препятствуют сложности в раннем установлении достоверного диагноза и противоречия в терапии детей с РС. Многие зарегистрированные в настоящее время средства для лечения взрослых пациентов с РС не всегда эффективны и не лишены побочных эффектов у детей.

Основным принципом терапии больных с РС сегодня считается раннее назначение иммуномодуляторов для предотвращения обострений, стабилизации состояния, предупреждения трансформации в прогрессиру-

ющее течение и замедление нарастания инвалидизации [6, 18, 19]. С этой целью в настоящее время общепринятым для лечения как взрослых больных, так и детей является пролонгированное назначение интерферонов бета-1а (ребиф, авонекс, бетфер 1а), интерферонов бета-1b (бетаферон, бетфер 1b) и глатирамера ацетата (копаксон, глатимер). Проведены рандомизированные многоцентровые исследования по применению этих препаратов у взрослых (BEYOND, BENEFIT, BECOME, EVIDENCE, INCOMIN, OVIMS, REGARD, BICC) [1, 2, 9, 12–14, 19, 20, 22, 25, 26].

Механизмы действия β -интерферонов (бетаферон, ребиф, авонекс):

- ингибирование и модуляция активности цитокина гамма-интерферона (основного провоспалительного цитокина, способствующего возникновению обострений РС);

- ингибирование молекул костимуляции, необходимых для активации Т-лимфоцитов, и усиление апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов;

- усиление супрессорной активности Т-лимфоцитов;

- уменьшение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках;

- блокада матриксной металлопротеазы и молекул адгезии, что препятствует проникновению активированных клеток в ткань мозга через гематоэнцефалический барьер.

Подобный иммуномодулирующий эффект позволяет ослабить действие антител к основным компонентам миелина, что в конечном итоге снижает активность воспалительного процесса при РС.

Механизмы действия глатирамера ацетата (стандартизированная смесь синтетических пептидов из четырех аминокислот: L-аланина, L-глутамин, L-лизина, L-тирозина) несколько иные:

- образование тесной связи с тримолекулярным комплексом (главным комплексом гистосовместимости II класса мембран антигенпредставляющих клеток) с формированием ложной мишени для Т-лимфоцитов;

- пролиферация специфических Т-клеток, подавляющих активность других аутоагрессивных клеточных линий и способных проникать через гематоэнцефалический барьер и создавать так называемую фоновую супрессию;

- апоптоз активированных Т1-лимфоцитов;

- подавление провоспалительного эффекта γ -ИФН и ИЛ-2;

- стимуляция продукции нейротрофических факторов (нейропротективный эффект).

Вместе с тем эти препараты во время проведения лечения (особенно в начале курса) имеют ряд нередко встречающихся побочных эффектов (гриппоподобный синдром, липоатрофические изменения в местах инъекций, аллергические реакции; выраженная вегетативная реакция с одышкой, тахикардией, болью

в грудной клетке, холодным потом; головная боль, артралгия, миалгия, кардиомиопатия, нарушение менструального цикла, диспептические явления, гепатит, повышение печеночных трансаминаз, лейкопения, лимфаденопатия, депрессия). Необходимо учитывать, что пациентам, получающим такую иммуномодулирующую терапию, необходимо делать инъекции от 1 раза в неделю (авонекс) до 1 раза в сутки (копаксон) в течение многих лет, а это часто психологически нелегко переносится пациентом (тем более детьми). С учетом того, что заболевание развивается в молодом возрасте и женщины болеют в 1,5–2 раза чаще мужчин, остается открытым вопрос терапии во время беременности (все эти препараты противопоказаны беременным), что требует отмены и назначения других иммуномодулирующих средств (в частности, введения внутривенного иммуноглобулина) [14, 25, 26].

За последние 6 лет 24 ребенка, находившиеся под наблюдением в ОДКБ, получали иммуномодулирующую терапию (глатирамера ацетат (копаксон, глатимер) — 8 пациентов, интерферон бета-1b (бетаферон, бетабиоферон 1b, бетфер 1b) — 10 больных, интерферон бета-1a (ребиф, авонекс, бетфер 1a, бетабиоферон 1a) — 6 детей). Положительный эффект отмечен у 13 больных (54,2 %). У 6 больных (25 %), несмотря на применение иммуномодуляторов, заболевание приобрело вторично-прогрессирующий характер. Иммуномодулирующая терапия также была прекращена у 5 детей (20,8 %): у 2 больных из-за аллергической реакции на копаксон, у 1 больного из-за развившейся кардиопатии на фоне применения бетаферона, 2 больных отказались от введения препарата. Двум детям с вторично-прогрессирующим тяжелым течением после отмены иммуномодуляторов были проведены курсы иммуностатической терапии митоксантроном.

В последнее время появился ряд новых препаратов для лечения взрослых больных с РС: тизабри (натализумаб), ритуксимаб, алемтузумаб, терифлуномид, финголимод (гилениа), лаквинимод, BG12 и др. К сожалению, апробация некоторых из этих средств у детей только начинается. Вместе с тем у взрослых при применении этих препаратов описаны не только побочные действия, но и серьезное ухудшение здоровья. В частности, при лечении натализумабом описано развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) вследствие активации полиомавируса человека 2 (вирус JC) на фоне снижения иммунитета. Отменена регистрация препарата мовектро (кладибрин) в связи со случаями развития ПМЛ и возникновения рака у пациентов, получающих этот препарат.

Определенной альтернативой длительной иммуномодулирующей терапии интерферонами бета, глатирамера ацетатом и другими препаратами, по данным ряда авторов (включая наши исследования), является применение курсов внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ).

Препараты ВВИГ представляют собой смесь антигенов, полученных из плазмы крови как минимум 20 000 доноров. Показана эффективность препаратов ВВИГ при иммунодефицитных состояниях (заместительная терапия), а также при ряде аутоиммунных заболеваний. ВВИГ представляют собой 100% биологический препарат крови и являются достаточно безопасным методом терапии. Разрешено введение ВВИГ детям, беременным и кормящим женщинам [11, 12, 15, 17].

Описаны несколько механизмов действия ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях: подавление системы комплемента; торможение продукции провоспалительных цитокинов моноцитами; стимуляция выработки противовоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами; связывание с антителами к аутоантигенам и блокирование их; снижение продукции аутоантител (в результате связывания антиидиотипических антител, содержащихся в ВВИГ, с антигенными детерминантами и иммуноглобулинами G и M на B-лимфоцитах); индукция апоптоза B- и T-клеточных линий; торможение суперантиген-опосредованной активации T-клеток. Также ВВИГ содержат антитела к вариабельным и стабильным участкам CD4, что обуславливает иммунорегуляторный эффект препарата. ВВИГ подавляет аутоиммунный процесс при РС за счет торможения избыточно активированного комплемента, стимулирует противовоспалительные интерлейкины, подавляет антитела к AMDA-рецепторам, снижает активность цитокина TNF и стимулирует пролиферацию олигодендроцитов, усиливающих выработку миелина [15, 17, 24].

К настоящему моменту проведено несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, оценивающих способность ВВИГ предотвращать обострения, прогрессирование заболевания, снижать МРТ-активность при различных типах течения РС, а также способность ВВИГ стимулировать ремиелинизацию в ЦНС и восстанавливать утраченные функции при рассеянном склерозе. Показано, что частота обострений РС при применении ВВИГ снижалась на 48–63 % по сравнению с плацебо [11, 18, 24]. У пациентов с клинически изолированным синдромом с высоким риском развития РС, получавших ВВИГ в течение года, снижалась вероятность развития достоверного РС на 64 % [11, 18]. Доказана эффективность применения ВВИГ при ремиттирующем РС (класс доказательности I) [11, 24].

В динамике проводятся исследования МРТ с целью контроля изменений у пациентов при применении ВВИГ. Было показано снижение количества новых и активных очагов, включая замедление нарастания объема очагов у пациентов, получавших ВВИГ, по сравнению с плацебо, замедление атрофии мозгового вещества [18, 21, 24].

Согласно Руководству Европейской федерации неврологических наук, ВВИГ рекомендованы как вторая

или третья линии терапии у пациентов с ремиттирующим течением РС при непереносимости другой терапии, а также при беременности и кормлении грудью, когда другой разрешенной терапии не существует [17]. ВВИГ остаются единственным разрешенным препаратом для лечения РС при беременности и во время кормления! Ретроспективное изучение данных применения ВВИГ в течение беременности и после родов показало, что частота обострений на фоне ВВИГ снижается [11, 12]. В протокол стандартов помощи больным с РС в России включено курсовое применение ВВИГ (класс доказательности II). Рекомендуется вводить препарат 1 раз в месяц (доза 0,15–0,40 г/кг) на протяжении 2 и более лет.

Нежелательные явления при применении ВВИГ фиксируются в 1–15 % случаев. Чаще всего это переходящие реакции: миалгия, боль в спине, головная боль, лихорадка, озноб, диарея, рвота, изменения артериального давления, тахикардия, чувство сдавления в груди, удушье. Реакции быстро проходят при снижении дозы или прекращении введения. Хорошим эффектом для купирования этих проявлений обладают нестероидные противовоспалительные средства и антигистаминные препараты [11, 12, 24].

Для лечения детей с РС мы используем иммуноглобулин для внутривенного введения отечественного производства (производитель «Биофарма», г. Киев) — Биовен Моно (5% раствор или 10% раствор). Препарат Биовен Моно является иммунологически активной белковой фракцией (IgG), выделенной из плазмы крови человека, очищенной и концентрированной методом фракционирования этиловым спиртом. Активным компонентом препарата являются иммуноглобулины (антитела), которые обладают специфической активностью против различных возбудителей заболеваний — вирусов и бактерий, в том числе гепатита А и В, герпеса, ветряной оспы, гриппа, кори, паротита, полиомиелита, краснухи, коклюша, стафилококков, кишечной палочки, пневмококков. Препарат Биовен Моно обладает также неспецифической активностью, проявляющейся в повышении резистентности организма к инфекциям. Антикомплементарные свойства отсутствуют, поскольку выделенные иммуноглобулины очищены от агрегированных белков и примесей. Высокая эффективность препарата обеспечивается быстрым и стопроцентным поступлением антител в кровоток.

Сырье и полуфабрикаты препарата проверяются методом ИФА (на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к вирусам гепатита С, ВИЧ 1 и 2) и методом ПЦР (на наличие нуклеиновых кислот вирусов ВИЧ 1 и 2, гепатита С, гепатита В, парвовируса В19). Биовен Моно удобен в использовании, так как не требует разведения, не имеет возрастных ограничений (возможно применение даже у беременных и новорожденных), имеет длительный срок годности.

Целью исследования было изучение корреляции данных клинического и инструментального обследования детей с моно- и полисимптомным дебютом РС с тяжестью течения заболевания, а также влияние на течение заболевания внутривенно вводимого иммуноглобулина.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни 63 детей в возрасте от 7 до 17 лет, находившихся с 2006 по 2014 г. под наблюдением в Межрегиональном центре демиелинизирующих заболеваний у детей при областной детской клинической больнице (ОДКБ) г. Донецка. Из них 47 девочек и 16 мальчиков. Диагноз всем больным был установлен согласно критериям W.J. McDonald (2005, 2010 г.) с дополнениями F. Barkhof. Оценка тяжести неврологического дефицита проводилась по шкале Куртцке (EDSS, Expanded Disability Status Scale, 1983).

С целью установления достоверного клинического диагноза РС и выявления патологии на различных уровнях ЦНС и ПНС всем детям проводился тщательный углубленный неврологический осмотр с исследованием черепной иннервации, включая оценку симптоматики заднего и переднего межъядерного офтальмопареза, надъядерного поражения черепных нервов (симптомы орального автоматизма: хоботковый рефлекс Бехтерева, губной рефлекс Оппенгейма, дистанс-оральный Карчикяна, рефлекс Тулуза — Вюрпа, ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску — Радовичи). Кроме исследования сухожильных, периостальных и брюшных рефлексов, оценки поверхностной и вибрационной чувствительности, мышечно-суставного чувства, обязательно проводилась проверка симптома Лермитта, кистевых рефлексов (Якобсона — Ласка, Бехтерева, Жуковского, Россолимо, Вендеровича, Вартенберга), патологических стопных знаков (Бабинского, Оппенгейма, Чеддока, Пуусепа, Россолимо), рефлексов автоматизма (Членова — Мак-Карти, Аствацатурова, Раздольского). Проводились пробы на атаксию и асинергию (простая и сенсibilизированная проба Ромберга, Тома — Жумантье, Стюарта — Холмса, коленно-пяточная, проба на асинергию Бабинского).

Детям при дебюте РС была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга (аппарат Gyroscan Intera T10, Голландия). Исследованы зрительные вызванные потенциалы и длиннолатентные когнитивные вызванные потенциалы на значимый стимул (компьютерный диагностический комплекс «Эксперт», Tredex, Украина).

Обязательным паттерном обследования у детей с дебютом РС мы считаем определение степени напряженности иммунитета, а также степени выраженности аутоиммунного воспалительного процесса и демиелинизации. В связи с этим нами внедрена методика определения альбумина и иммуноглобулина G, их соотношения в крови и ликворе, что является определенным

нейрогенным маркером, а в ряде случаев подтверждает специфичность поражений нервной системы, особенно при подозрении на аутоиммунные заболевания. Повышение показателя интраклеточного синтеза Ig G свидетельствует о воспалительном, преимущественно аутоиммунном поражении ЦНС.

Исследование проводилось на аппарате «Биохимический анализатор закрытого типа CJBAS INTEGRA 400+» (Roche diagnostics) с наборами реагентов производства Roche diagnostics, Швейцария.

Оцениваемые показатели: альбумин и иммуноглобулин G сыворотки, иммуноглобулин G и альбумин в ликворе, альбуминовый индекс, показатель интраклеточного синтеза IgG, IgG/альбуминовый индекс. Сегодня можно говорить об определенной корреляции уровня интраклеточного синтеза IgG и олигоклонального IgG [5].

Всем детям с клинически изолированным синдромом мы проводим исследование гуморального и клеточного иммунитета. Проверяем уровень иммуноглобулинов А, М, G, а также популяции CD-клеток в целях определения их функциональной иммунной значимости:

— CD3 (Т-лимфоциты) — зрелые Т-лимфоциты, общее количество;

— CD4 (Т-хелперы) — созревание Т-киллеров, активация цитотоксической функции макрофагов, секреция интерлейкинов и других цитокинов;

— CD8 (Т-супрессоры) — индукторы, тормозящие иммунный ответ (тормозят выработку АТ вследствие задержки пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов);

— CD4/ CD8 — иммунорегуляторный индекс;

— CD20 (В-лимфоциты) — участие в гуморальных иммунных реакциях, продукции АТ;

— CD16CD56+ (NK-клетки — натуральные киллеры) — уничтожение клеток, лишенных молекул главного комплекса гистосовместимости на поверхности: озлокачествленных клеток и клеток, измененных вирусом);

— CD3+CD25+ (активированные Т-лимфоциты) — стимуляция антителообразования и цитотоксичности;

— CD22+CD25+ (активированные В-лимфоциты) — показатель активности иммунного ответа при аутоиммунном и атопическом воспалении;

— CD14 (моноциты, макрофаги) — связывание макромолекул на ранних этапах воспаления;

— CD95 (фактор апоптоза) — активность апоптотического процесса;

— HLA-DR (активированные лимфоциты) — зрелые Т-лимфоциты

Результаты исследования

У всех 63 детей вначале заболевание имело ремиттирующе-рецидивирующий характер. Первый эпизод демиелинизации был диагностирован как клинически изолированный синдром и наблюдался в виде моно- или полисимптомных проявлений. Моносимптомное начало отмечалось у 34 больных (53,9%), из них девочек — 25 (73,5%), мальчиков — 9 (26,5%). При моносимптомном начале дебют заболевания в возрасте до 10 лет встречался у 5 детей (14,7%); от 11 до 14 лет — у 10 (29,4%), от 15 до 17 лет — у 19 больных (55,9%). Из них дебют в виде ретроульбарного неврита отмечался у 12 детей (35,3%), в виде пареза конечности/конечностей — у 6 (17,6%), сенситивных нарушений (чувства онемения в конечностях) — у 10 (29,4%), глазодвигательных нарушений с диплопией — у 3 (8,8%), у 1 ребенка (2,9%) начало заболевания проявлялось цефалгией, у 1 — поражением лицевого нерва, у 1 — нарушением функции тазовых органов (задержка мочи). У 29 детей (46,1%) отмечался полисимптомный дебют, из них девочек — 22 (75,9%), мальчиков — 7 (24,1%). При полисимптомном начале дебют заболевания в возрасте до 10 лет отмечался у 1 ребенка (3,4%); от 11 до 14 лет — у 13 (44,8%), от 15 до 17 лет — у 15 (51,7%). При полисимптомном дебюте РС у детей доминирующим в симптоматике было сочетание атаксии, парезов конечностей, сенситивных расстройств, ретроульбарного неврита, глазодвигательных нарушений, головокружения, дизартрии, нарушения функций тазовых органов и когнитивных нарушений. Основные изменения в неврологическом статусе у обследованных больных представлены в табл. 1.

При дебюте РС МРТ головного мозга была проведена всем детям (рис. 1, 2). Множественные очаги демиелинизации были выявлены у 30 детей (88,2%) с моносимптомным и у 27 больных (93,1%) с полисимптомным началом заболевания (результаты представлены в табл. 2).

Таблица 1. Неврологический статус обследованных детей при дебюте РС, n (%)

Основные неврологические нарушения	Моносимптомный дебют			Полисимптомный дебют		
	Девочки (n = 25)	Мальчики (n = 9)	Всего (n = 34)	Девочки (n = 22)	Мальчики (n = 7)	Всего (n = 29)
Нистагм	22 (88,0)	7 (77,8)	29 (85,3)	17 (77,3)	6 (85,7)	23 (79,3)
Повышение сухожильных рефлексов	20 (80,0)	9 (100)	29 (85,3)	22 (100)	7 (100,0)	29 (100,0)
Снижение брюшных рефлексов	22 (88,0)	6 (66,7)	28 (82,4)	14 (63,6)	5 (71,4)	19 (65,5)
Интенционный тремор	6 (24,0)	3 (33,3)	9 (26,6)	11 (50)	2 (28,6)	13 (44,8)
Снижение вибрационной чувствительности < 5 с	17 (68,0)	6 (66,7)	23 (67,6)	15 (68,2)	4 (57,1)	19 (65,5)

При моносимптомном дебюте церебральная форма РС отмечалась у 11 детей (32,4%), цереброспинальная — у 23 (67,6%). При полисимптомном дебюте церебральная форма заболевания отмечалась у 5 больных (17,2%), цереброспинальная — у 24 (82,8%).

МРТ спинного мозга при дебюте РС была проведена 20 детям с моно- и 19 — с полисимптомными проявлениями (результаты приведены в табл. 3).

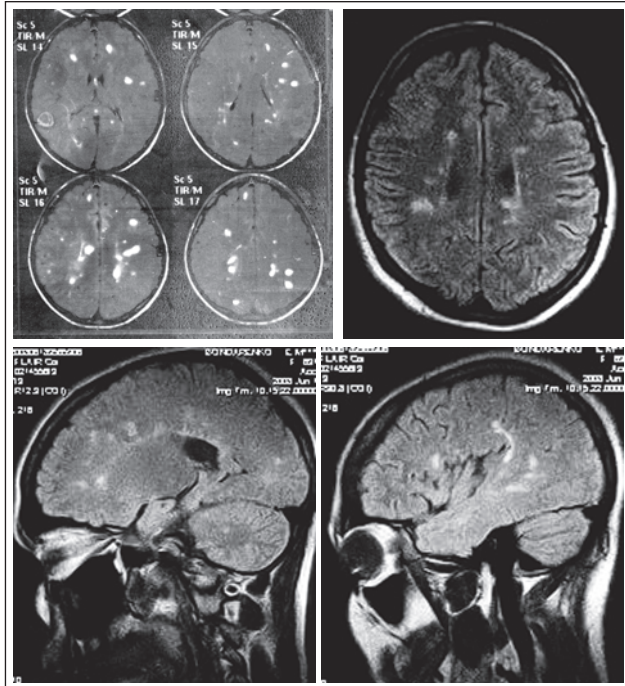


Рисунок 1. МРТ головного мозга. Множественные очаги демиелинизации

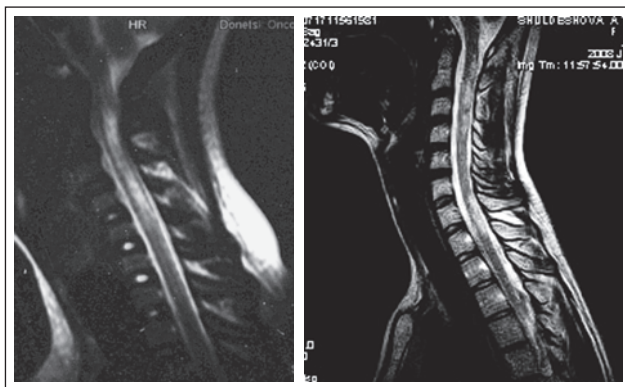


Рисунок 2. МРТ шейного отдела спинного мозга. Множественные очаги демиелинизации

Исследование вызванных зрительных потенциалов на реверсию шахматного паттерна было проведено 25 детям с моносимптомным дебютом и 24 больным с полисимптомным дебютом РС (рис. 3). Патологии не выявлено у 5 пациентов (20%) с моносимптомным и у 1 пациента (4,2%) с полисимптомным началом заболевания. У остальных детей отмечались нарушения проведения по зрительным путям при исследовании хроматического и ахроматического паттернов в виде удлинения латентности N75, P100, N145, снижения амплитуды, межполушарной и межкокулярной асимметрии в различных сочетаниях (результаты представлены в табл. 4).

Исследование длиннотентных когнитивных вызванных потенциалов на значимый стимул проведено 17 детям с моносимптомным дебютом и 14 больным с полисимптомным дебютом РС. Анализ выявил селективные нарушения габитуации и тайминга сигнала на этапах мыслительной обработки предъявляемых паттернов, что явилось свидетельством когнитивной дезинтеграции различного уровня и степени тяжести. Отмечено снижение амплитуды волны и девиация комплексов N200-P300-N400 при использовании разных паттернов и модальностей. Выявлены нарушения кратковременной памяти, образного, пространственного и абстрактно-вербального мышления. Удлинение латентности и отсутствие компонентов комплекса P300 говорило о нарушении лобных механизмов ориентации и внимания, сложности в оценке значимости стимула, переработки информации перед принятием решения. О нарушении подтипов декларативной памяти свидетельствовало изменение формы и латентности поздних компонентов ВПСС — N400 для семантической и P500–700 для эпизодической памяти (результаты представлены в табл. 5).

Исследование спинномозговой жидкости на ДНК вирусов герпес-группы проведено 42 детям, из них только у одного пациента была обнаружена ДНК вируса Эпштейна — Барр. Повышение уровня иммуноглобулина G в спинномозговой жидкости выявлено у 14 из 22 больных (63,6%). Определение CD-клеток в крови проведено 22 пациентам. Исследование показало, что ведущим было снижение уровня CD3- (у 68,2% пациентов), CD4- и CD8-лимфоцитов (у 59,1% больных), возросшая киллерная активность (54,5%), значительная активность апоптоза (71,5%).

Таблица 2. Результаты МРТ головного мозга у детей при дебюте РС, n (%)

Очаги демиелинизации в головном мозге	Моносимптомный дебют			Полисимптомный дебют		
	Девочки (n = 25)	Мальчики (n = 9)	Всего (n = 34)	Девочки (n = 22)	Мальчики (n = 7)	Всего (n = 29)
Множественные	21 (84,0)	9 (100,0)	30 (88,2)	20 (90,9)	7 (66,7)	27 (93,1)
Единичный	3 (12,0)	0	3 (8,8)	0	0	0
Отсутствие очагов	1 (4,0)	0	1 (2,9)	2 (9,1)	0	2 (6,9)

Таблица 3. Результаты МРТ спинного мозга у детей при дебюте РС, n (%)

Очаги демиелинизации в спинном мозге	Моносимптомный дебют			Полисимптомный дебют		
	Девочки (n = 14)	Мальчики (n = 6)	Всего (n = 20)	Девочки (n = 15)	Мальчики (n = 4)	Всего (n = 19)
Есть	11 (78,6)	4 (66,7)	15 (75,0)	10 (66,7)	2 (50,0)	12 (63,2)
Нет	3 (21,4)	2 (33,3)	5 (25,0)	5 (33,3)	2 (50,0)	7 (36,8)

Таблица 4. Результаты исследования вызванных зрительных потенциалов у детей при дебюте РС, n (%)

Нарушение проведения по зрительным путям	Моносимптомный дебют			Полисимптомный дебют		
	Девочки (n = 19)	Мальчики (n = 6)	Всего (n = 25)	Девочки (n = 17)	Мальчики (n = 7)	Всего (n = 24)
Есть	15 (78,9)	5 (83,3)	20 (80,0)	16 (94,1)	7 (100,0)	23 (95,8)
Нет	4 (21,1)	1 (16,7)	5 (20,0)	1 (5,9)	0	1 (4,2)

Таблица 5. Результаты исследования длиннолатентных когнитивных вызванных потенциалов на значимый стимул у детей при дебюте РС, n (%)

Признаки нарушения когнитивных функций	Моносимптомный дебют			Полисимптомный дебют		
	Девочки (n = 11)	Мальчики (n = 6)	Всего (n = 17)	Девочки (n = 10)	Мальчики (n = 4)	Всего (n = 14)
Есть	11 (100,0)	4 (66,7)	15 (88,2)	8 (80,0)	3 (75,0)	11 (78,6)
Нет	0	2 (33,3)	2 (21,8)	2 (20,0)	1 (25,0)	3 (21,4)

Пульс-терапия метилпреднизолоном (или солумедролом) при моносимптомном дебюте проводилась 28 детям (82,4 %), при полисимптомном — 29 (100 %). Плазмаферез был проведен 15 больным (44,1 %) с моносимптомным началом РС и 12 детям (41,4 %) с полисимптомным дебютом. При обострениях заболевания применялись повторные курсы пульс-терапии, а при тяжелом течении повторялся плазмаферез.

Курс внутривенного иммуноглобулина (Биовен Моно) получил 31 чел., из них 15 детей (44,1 %) с моносимптомным и 16 (55,2 %) с полисимптомным началом заболевания. Из них у 9 детей успешно проведен повторный курс терапии иммуноглобулином через 6 месяцев, а 5 детям были повторены курсы через 3 и 6 месяцев на протяжении 2 лет.

Детям с РС при необходимости проводилась симптоматическая терапия (при синдроме внутричерепной гипертензии — диакарб, медицинский глицерин; при головокружении — фезам, бетасерк; при нарушениях функций тазовых органов — нейромидин, дриптан; при треморе — пантокальцин, гамалате В₆ (комбинация ГАМК, аминокислоты, витамина В₆ и магния глутамата; препарат оказывает нейрорегулирующее, антидепрессивное и седативное действие), глицин; при синдроме хронической усталости — агвантар). После купирования обострения применялись в виде курсового назначения ноотропные препараты (дельталицин, семакс, тиоцетам) и препараты, тормозящие демиелинизацию (мильгамма, нуклео-ЦМФ-форте).

При моносимптомном начале заболевания частые обострения отмечались у 6 пациентов (17,6 %) и имели уже полисимптомный характер. У 66,7 % больных с частыми обострениями моносимптомное начало сочеталось с наличием множественных очагов демиелинизации в головном и спинном мозге по данным МРТ и выраженными изменениями при исследовании вызванных зрительных потенциалов и длиннолатентных когнитивных вызванных потенциалов на значимый стимул. Злокачественное течение заболевания со смертельным исходом отмечалось у 1 ребенка с моносимптомным дебютом (2,9 %).

При полисимптомном начале частые обострения были у 12 больных (41,4 %), причем у всех этих пациентов в дебюте РС при МРТ выявлялись множественные очаги демиелинизации и изменения при исследовании вызванных зрительных потенциалов и длиннолатентных когнитивных вызванных потенциалов на значимый стимул.

Формирование стойкого неврологического дефицита преимущественно в виде нижнего парапареза или атаксии в первый год заболевания отмечалось у 6 детей (17,6 %) с моносимптомным дебютом и у 11 детей (37,9 %) с полисимптомным дебютом РС.

Трансформация ремиттирующего течения во вторично-прогрессирующее в первые 2 года болезни отмечалась у 3 детей (8,8 %) с моносимптомным дебютом (из них никто не получал внутривенный иммуноглобулин) и у 5 пациентов (17,2 %) с полисимптомным дебютом РС (из них 2 ребенка получили

курс внутривенного иммуноглобулина: 1 ребенок при дебюте заболевания, 1 ребенок — при повторном обострении). Из детей с моносимптомным дебютом, которые получили курс внутривенного иммуноглобулина, ни у одного не отмечалось вторично-прогрессирующего течения.

Тяжесть заболевания по шкале Курцке в дебюте у детей с сохраняющимся ремиттирующим характером РС составляла от 1,5 до 4 баллов, тогда как у детей с последующим формированием вторично-прогрессирующего течения — от 4 до 6 баллов.

Выводы

Существует ряд сложностей применения иммуномодуляторов (интерферон бета, глатирамера ацетат и другие препараты) у детей, включая нередко встречающиеся побочные эффекты (гриппоподобный синдром, липоатрофические изменения в местах инъекций, аллергические реакции; выраженная вегетативная реакция с одышкой, тахикардией, болью в грудной клетке, холодным потом; головная боль, артралгия, миалгия, кардиомиопатия, нарушение менструального цикла, диспептические явления, гепатит, повышение печеночных трансаминаз, лейкопения, лимфаденопатия, депрессия) и парентеральный путь введения препаратов (необходимость частых инъекций на протяжении десятка лет). Также важно отметить, что, начиная иммуномодулирующую терапию девочкам (а в наблюдаемой нами группе больных у девочек РС был в 3 раза чаще, чем у мальчиков), невролог должен четко понимать, что при наступлении беременности необходимо будет прервать терапию и в целях предотвращения обострения назначить внутривенно иммуноглобулин.

Таким образом, сегодня определенной альтернативой применению современных иммуномодуляторов у детей является введение внутривенного иммуноглобулина курсами — 1 раз в 3–6 месяцев на протяжении 3–5 лет.

Список литературы

1. Бойко А.Н., Жученко Т.Д., Гусев Е.И. Механизмы действия глатирамера ацетата при демиелинизирующих заболеваниях — лечение, специфичное к антигену, к клетке, к органу или к патологическому процессу // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз (приложение к журналу). — 2002. — С. 52-58.
2. Быкова О.В., Кузенкова Л.М., Маслова О.И., Бойко А.Н. Применение интерферона бета-1b у детей и подростков с рассеянным склерозом // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 9. — С. 29-33.
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз (приложение к журналу). — 2007. — С. 4-13.
4. Евтушенко С.К. Рассеянный склероз у детей: 25-летний опыт диагностики и лечения // Межд. неврол. журнал. — 2006. — № 3 (7). — С. 29-37.

5. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение). — К.: ВППОЛ, 2009. — 254 с.

6. Завалишин И.А., Переседова А.В. Рассеянный склероз: патогенез и лечение // Международный неврологический журнал. — 2005. — № 1. — С. 12-19.

7. Кобись Т.О. Клініко-інструментальні методи моніторингу активності демієлізуючого процесу при розсіяному склерозі // Український неврологічний журнал. — 2012. — № 3. — С. 28-33.

8. Мак-Дональд В.Я., Фазекас Ф., Томпсон А.Д. Диагностика рассеянного склероза // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз (приложение к журналу). — 2003. — С. 4-9.

9. Толоян Н.А., Скоромец А.А. Лечение рассеянного склероза у детей и подростков препаратами бета-интерферона // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — Т. 104, № 9. — С. 23-31.

10. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз в детском возрасте и схожие с ним заболевания // Дитячий лікар. — 2010. — № 1. — С. 5-11.

11. Achiron A., Kishner I., Sarova-Pinhas I. et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arch. Neurol. — 2004 Oct. — 61 (10). — 1515-20.

12. Banwell B., Tremlett H. Coming of age: The use of immunomodulatory therapy in children with multiple sclerosis // Neurology. — 2005. — Vol. 64, № 5. — P. 778-779.

13. Cadavid D., Wolansky L., Cook S. et al. Betaseron versus Copaxone® in multiple sclerosis with triple-dose gadolinium and 3 Tesla MRI Endpoints (BECOME): announcement of secondary clinical outcomes // 23rd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). — 2007. — Poster P. 207.

14. Coyle P.K., Barkhof F., Chang P. et al. The REGARD trial: safety and immunogenicity from a randomised, assessor-blinded trial of interferon beta-1a and glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // 23rd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). — 2007. — Abstract P. 232.

15. Dudesek A., Zettl U.K. Intravenous immunoglobulins as therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis // J. Neurol. — 2006. — 253, Suppl. 5. — P. 50-8.

16. Ann Yeh E., Bianca Weinstock-Guttman. Multiple sclerosis: predicting risk and delaying progression // Neurology. — 2010. — 9 (1). — P. 7-9.

17. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // Eur. J. Neurol. — 2008. — Sep. 15 (9). — P. 893-908.

18. Fazekas F., Sorensen P.S., Filippi M. et al. MRI results from the European Study on intravenous immunoglobulin in Secondary Progressive Multiple Sclerosis // Mult. Scler. — 2005. — Aug. 11 (4). — 433-40.

19. Filippi M., Rovaris M., Inglese M. et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis // Lancet. — 2004. — 364. — P. 1489-1496.

20. Kappos L., Freedman M., Polman C.H. et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study // Lancet. — 2007. — 370. — P. 389-97.

21. Kocer B., Yildirim-Gurel S., Tali E.T., Irkeç C., Isik S. The role of qualitative and quantitative MRI assessment of multiple sclerosis lesions according to their in evaluating the efficacy of intravenous immunoglobulin // *G. Neuroradiology*. — 2004. — Apr. 46 (4). — P. 287-90.

22. Mikol D.D., Barkhof F., Chang P. et al. The REGARD trial: a randomised assessor-blinded trial comparing interferon beta-1a and glatiramer acetate relapsing-remitting multiple sclerosis // *23rd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*. — 2007. — Abstract P. 119.

23. Sevon M., Sumelahti M.L., Tienari P., Haltia M., Iivanainen M. Multiple sclerosis in childhood and its prognosis // *Международный неврологический журнал*. — 2007. — № 2 (12). — С. 163-169.

24. Sorensen P.S., Fazekas F., Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis // *Eur. J. Neurol*. — 2002. — Nov. 9 (6). — P. 557-63.

25. Wolansky L., Cook S., Skurnick J. et al. Betaseronvs, Copaxone® in MS with triple-dose gadolinium and 3-T MRI Endpoints (BECOME): announcement of final primary study outcome. 2007 // *23rd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*. — 2007. — Poster P. 206.

26. Zvartau-Hind M., Caon C., Zabad R. et al. Glatiramer acetate for multiple sclerosis: a comprehensive review of mechanisms and clinical efficacy // *Expert. Rev. Neurotherapeutics*. — 2002. — Vol. 2, № 3. — P. 285-294.

Получено 26.04.14 ■

Євтушенко С.К., Москаленко М.А.

Донецький національний медичний університет

ім. М. Горького

Межрегіональний центр демієлінізуючих захворювань у дітей при обласній дитячій клінічній лікарні, м. Донецьк

КУРСОВА ТЕРАПІЯ ДІТЕЙ ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ ІЗ ВЖИВАННЯМ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ (БІОВЕН МОНО)

Резюме. У статті наведено результати клінічного та інструментального обстеження 63 дітей з моно- та полісимптомним дебютом розсіяного склерозу. Описано характер перебігу захворювання і результати імуномодуючої терапії. Обґрунтовано методику терапії із використанням внутрішньовенного введення імуноглобуліну (Біовен Моно) залежно від характеру перебігу захворювання.

Ключові слова: розсіяний склероз, діти, імуномодуюча терапія, внутрішньовенний імуноглобулін.

Yevtushenko S.K., Moskalenko M.A.

Donetsk National Medical University named

after M. Gorky

Interregional Center of Demyelinating Diseases in Children at Regional Children's Clinical Hospital, Donetsk, Ukraine

COURSE THERAPY OF CHILDREN WITH MULTIPLE SCLEROSIS USING INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (BIOVEN MONO)

Summary. The results of clinical and instrumental examination of 63 children with mono- and polysymptomatic manifestations of multiple sclerosis are described in the article. The nature of disease course and the results of immunomodulation and symptomatic therapy are described. The technique of therapy using intravenous immunoglobulin (Bioven Mono) injection depending on the character of the course and stage of the disease is grounded.

Key words: multiple sclerosis, children, immunomodulation therapy, intravenous immunoglobulin.