

Л. Б. Литвин, дитський психіатр, президент Всеукраїнської асоціації дитських психіатрів
Всеукраїнська асоціація дитських психіатрів (г. Київ)

ПРИМЕНЕНИЕ ЭПИЛЕПТАЛА В ЛЕЧЕНИИ ДЕБЮТОВ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

В статье рассмотрены современные подходы к механизмам демиелинизации и ремиелинизации; представлен клинический случай демиелинизирующего заболевания, манифестирующий с симптоматики, рассматриваемой как диссоциативное расстройство; показана эффективность эпилептала в дебюте демиелинизирующих расстройств у детей.

Ключевые слова: демиелинизирующие заболевания, ремиелинизация, эпилептал

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) — одна из наиболее актуальных проблем клинической медицины. В последние годы наблюдается увеличение числа случаев заболеваний у детей, сопровождающихся повреждением миелина. Вопросы диагностики, прогноза заболевания и лечения пациентов детского возраста на сегодняшний день остаются открытыми. Точных эпидемиологических данных о распространенности ДЗ в детской популяции нет. Установление диагноза у детей представляет определенные трудности, недостаточно информации об этих болезнях. ДЗ у детей активно изучаются только с конца 1950-х годов.

Демиелинизирующие заболевания ЦНС — неоднородная группа заболеваний. Их разделяют на собственно демиелинизирующие, миелінокластические, заболевания и дисмиелиновые болезни, или лейкодистрофии. В основе миелінокластических заболеваний лежит разрушение нормально синтезированного миелина под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов. При лейкодистрофиях повреждение миелина генетически детерминировано наличием метаболического дефекта, нарушающего процесс миелинизации. Подразделение на эти две группы условно, так как первые клинические проявления миелінопатий могут быть связаны с воздействием различных внешних факторов, а миелінокластии развиваются у предрасположенных к этим заболеваниям лиц. К миелінокластическим ДЗ относят заболевания с избирательным поражением миелина, при которых аксон практически сохранен. К таким заболеваниям принадлежат рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, диффузный склероз Шильдера. Разрушение миелина и развитие аутоиммунных реакций на его компоненты наблюдается при многих сосудистых и паранеопластических процессах в ЦНС, очаги демиелинизации в ЦНС довольно часто выявляются у больных с васкулитами различного генеза и другими системными аутоиммунными заболеваниями. К группе демиелинизирующих заболеваний относятся постинфекционные и поствакцинальные энцефалиты, токсико-метаболические миелінопатии (при гиповитаминозе В₁₂ и др.), миелінопатии воспалительного и сосудистого характера. Таким образом, разрушение миелина является универсальным механизмом

реакции нервной ткани на повреждение. Термин «демиелинизирующие» имеет два значения. Одно из них можно использовать для любого заболевания, поражающего белое вещество мозга. Другое использование этого термина подчеркивает поражение преимущественно миелина, оставляя клетки относительно интактными. К морфологическим характеристикам истинного демиелинизирующего процесса относят отсутствие вторичной валлеровской дегенерации (из-за относительной сохранности осевых цилиндров), инфильтрацию воспалительными клетками периваскулярных участков и часто околососудистый характер распространения демиелинизации.

Воспалительные демиелинизирующие заболевания составляют 53 % среди пациентов с поражением белого вещества головного мозга. Повреждение миеліновой оболочки происходит вследствие нарушений в иммунной системе организма, пусковым фактором патологического процесса часто является инфекционный агент, вирусной или бактериальной природы. Большинство исследователей считает, что демиелинизация является следствием нарушения иммунологической толерантности к основному белку миелина (ОБМ) с последующим развитием сложного каскада аутоиммунных реакций в ЦНС. Основную роль в инициации иммунного ответа на миеліновые структуры играют аутореактивные к ОБМ Th1-лимфоциты. Антитела к ОБМ специфически взаимодействуют с олигодендроцитами и миеліном и оказывают выраженное миелінолитическое действие. Течение ДЗ может быть острым (острый рассеянный энцефаломиелит), подострым или хроническим (рассеянный склероз, болезнь Шильдера).

При демиелинизирующем процессе существуют регенеративные механизмы за счет пролиферации олигодендроглиоцитов и развития ремиелинизации под влиянием эндогенных нейротрофических факторов. В ответ на демиелинизацию клетки-предшественники олигодендроцитов размножаются, мигрируют в область повреждения миелина, из них формируются олигодендроциты — миеліновая оболочка восстанавливается. Наиболее активно процессы ремиелинизации происходят в первые годы заболевания. Со временем этот процесс становится менее эффективным, миелін восстанавливается либо частично, либо не восстанавливается вовсе. Частичная или полная демиелинизация аксонов приводит к замедлению или невозможности проведения импульсов, в некоторых случаях и к разрушению аксонов. Поэтому важной задачей ученых, занимающихся поиском эффективных препаратов для лечения, является разработка препаратов, позволяющих ускорить и повысить эффективность процессов ремиелинизации, для предотвращения дегенерации аксонов. Препараты, которые могут остановить прогрессирующее заболевание

или нейродегенерацию, стимулировать процессы ремиелинизации, пока не разработаны. Методы изучения процессов ремиелинизации у человека при жизни находятся в стадии разработки. МРТ позволяет визуализировать очаг демиелинизации, однако, по данным МРТ трудно дать точную количественную и качественную оценку процессам ремиелинизации.

В настоящее время наиболее информативным методом, позволяющим оценить процессы ремиелинизации, эффективность того или иного препарата в отношении замедления прогрессирования ДЗ является наблюдение за скоростью накопления неврологического дефицита у пациента, выраженностью симптоматики. Отсутствие существенного нарастания патологических изменений, восстановление утраченных функций позволяет предположить, что процессы ремиелинизации происходят активно. Напротив, устойчивое накопление неврологического дефицита может свидетельствовать о том, что ремиелинизация не происходит. В настоящее время изучением механизмов процессов ремиелинизации, поиском эффективных методов, позволяющих стимулировать этот процесс у больных ДЗ, занимаются многие исследовательские группы во всем мире. Большинство этих исследований находится еще на стадии лабораторных моделей. Специалисты возлагают большие надежды на потенциал клеточной терапии, ведется поиск лекарственных препаратов, которые могли бы влиять на процессы ремиелинизации.

Ранее считалось, что ДЗ крайне редко встречаются в детском возрасте. Многие исследователи связывали это с трудностью выявления начальных проявлений ДЗ у детей, обусловленных нестойкостью и полиморфностью инициальных симптомов, которые редко классифицируются как дебют ДЗ. Полиморфизм клинических симптомов, существование целого ряда заболеваний, мимикрирующих воспалительную демиелинизацию ЦНС, создают диагностические трудности. ДЗ часто манифестирует психическими нарушениями по шизофреноподобному типу с изменениями личности, поведения, галлюцинаторным и психотическим синдромом, множество случаев дебютов с симптомами, подобными диссоциативным (конверсионным) расстройствам. Клиническая картина полиморфна, Медленно нарастают нарушения высших мозговых функций (аграфия, афазия, алексия, апраксия), пространственной ориентировки, расстройства схемы тела. Чем младше ребенок и чем атипичнее симптомы и параклинические данные, тем более тщательной должна быть дифференциальная диагностика, хотя дифференциально-диагностические критерии ДЗ разработаны неполно. Первостепенное значение в постановке диагноза принадлежит клиническим данным. Наибольшие сложности дифференциальной диагностики — при дебютах рассеянного склероза и подостро протекающих лейкоэнцефалитах с психическими расстройствами.

Клинический случай. Александр П., 9 лет. Обратились к психиатру с жалобами на периодически возникающие у ребёнка нарушения походки и письма, постепенно нарастающие последние 2—3 месяца. Несколько раз в день внезапно садится на корточки и в таком положении передвигается в течение 5—15 минут, затем так же внезапно

встает и продолжает идти. Со стороны это выглядело очень вычурно, и окружающие вначале реагировали на это как на баловство. Проблемы с письмом мальчик объяснить не может, в течение нескольких минут не может писать, «как будто не учил никогда букв», затем всё восстанавливается, продолжает работать на уроке. Расстройства возникают в любой ситуации, точно назвать факторы, которые способствуют возникновению данных расстройств, не может. При этом сознание не нарушено, не обнаруживает расстройств восприятия окружающего. Периодически возникают тики мышц лица в форме морганий. Многократно консультирован неврологами разных ведущих клиник Украины. Проведено комплексное обследование: стандартная МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга, МРТ с контрастным усилением, исследование МРТ в динамике через 4 месяца, люмбальная пункция, электромиография, электроэнцефалография, ЭЭГ-мониторинг сна, исследование мультимодальных вызванных потенциалов, иммунологические лабораторные исследования. Результаты исследования не обнаружили патологических изменений, позволяющих подтвердить неврологическое заболевание: МРТ без патологических изменений, в ликворе определялось нормальное содержание белка и количество клеток, не выявлено олигоклональных IgG. Анализ крови — без воспалительных изменений и наличия антинуклеарных антител. Не выявлено изменений зрительных, слуховых, соматосенсорных вызванных потенциалов. Были выявлены изменения на ЭЭГ: периодические всплески высокоамплитудных медленных волн на фоне сниженной биоэлектрической активности, которые не коррелировали с возникающими нарушениями походки и письма. Неврологами назначались ноотропные, вазоактивные, седативные препараты, которые не дали положительной динамики в состоянии ребёнка.

Из анамнеза. Родился от первой физиологической беременности, роды в срок, стимуляция родовой деятельности. Вес 3600, по Апгар 7—8 баллов. Раннее психомоторное развитие своевременное. Привит по возрасту (АКДС, корь, паротит, краснуха, полиомиелит). Болел: ОРВИ, бронхит. Посещал детский сад с 3 лет, в школе ученик 3 класса. В детском коллективе адаптировался хорошо, имеет друзей. Школьную программу усваивает. В семье отношения ровные, младшему брату 7 лет. Отягощённую наследственность отрицают.

Оценка психического состояния пациента и его социального окружения не выявили наличия психотравмирующей ситуации, которая предполагала бы бессознательную мотивацию и вторичную выгоду от заболевания. В некоторых случаях убедительные доказательства психологической обусловленности заболевания трудно найти, даже если они обоснованно подозреваются. Поэтому, на основании комплексного клинического, электрофизиологического, нейрорадиологического, иммунологического исследований, скорее методом исключения, был поставлен диагноз: Диссоциативные расстройства моторики (F 44.4). Рекомендована психологическая коррекция.

Психолог отмечал, что в процессе работы с пациентом выражена астения, старателен, не проявляет демонстративности в поведении. На фоне проведения психотерапии изменений в состоянии ребёнка не отмечалось.

Тогда, учитывая изменения на ЭЭГ, был назначен эпилептал (ламотриджин) 50 мг в сутки. На фоне приема эпилептала, в течение 2.5 месяцев состояние постепенно улучшилось, нарушения походки и письма сократились

во времени до 10—15 секунд 1—2 раза в течение дня, которые существенно не нарушали социальное функционирование ребёнка. В течение последующих 3 месяцев состояние стабилизировалось, эпилептал был постепенно отменён. Ремиссия длилась 10 месяцев.

Обострение заболевания возникло после перенесенной ОРВИ с высокой температурой, через 2 недели к прежней симптоматике присоединились редкие дистонические движения в области шеи. Осмотрен неврологом, выявлена очаговая неврологическая симптоматика, изменение тонуса по экстрапирамидному типу. В цереброспинальной жидкости определялось повышенное содержание белка, снижение содержания альбуминов и повышение фракций IgG. На компьютерных томограммах головного мозга определялись очаги пониженной плотности разного размера в белом веществе полушарий. С предварительным диагнозом: Лейкоэнцефалит? оставался под наблюдением невролога. Получал гормональную терапию, противовирусные и иммуномодулирующие препараты, мидокалм, циклодол, баклофен, витамины группы В. Учитывая положительную динамику при приёме эпилептала в дебюте заболевания, был также назначен эпилептал в дозе 150 мг в сутки, что опять вызвало некоторую стабилизацию в клинической картине. Несмотря на проводимое лечение, состояние продолжало ухудшаться, нарастали симптомы поражения экстрапирамидной и пирамидной систем, мозжечковая симптоматика, прогрессировали органические психические расстройства. Нарастала повышенная утомляемость, раздражительность, инертность мышления, головные боли. В крови и цереброспинальной жидкости выявлено нарастание титра противокоревых антител. На МРТ через 6 месяцев определялась атрофия больших полушарий, расширение желудочков мозга с очагами пониженной плотности разного размера в белом веществе полушарий. *Диагноз:* Подострый склерозирующий панэнцефалит Ван-Богарта. Течение заболевания прогрессирующее. Прогноз неблагоприятный.

Подострый склерозирующий панэнцефалит сложно диагностировать на начальных стадиях заболевания. Вероятность ошибочного диагноза высока, т. к. симптомы нестойкие, несут функциональный характер. Применение эпилептала в дебюте заболевания вызвало значительную положительную динамику в состоянии ребёнка с практически полным восстановлением нарушенных функций. Наличие качественной ремиссии в течение 1 года предполагает активацию процессов ремиелинизации на фоне приёма эпилептала. Основной механизм действия эпилептала — действие на уровень глутамата в ЦНС. Глутамат — возбуждающий нейромедиатор, играет важную роль в развитии нервной системы, критическую — для выживания нейронов, роста нейрональных отростков, участвует в синаптогенезе, дифференцировке, развитии цитоархитектуры. Повышенные концентрации глутамата оказывают токсическое действие, называемое *excitotoxicity*, и негативно влияют на процесс миелинизации нервных волокон. Нормальный уровень глутамата приводит к восстановлению нарушенных функций.

С применением эпилептала в дебюте демиелинизирующего заболевания, появилась возможность воздействовать на патологический процесс, когда воспалительные изменения еще обратимы и компенсаторные процессы не исчерпаны.

Список литературы

- Farber N. The glutamate synapse in neuropsychiatry disorders. / Farber N., Newcomer J., Olney J. In: Ottersen O., Langmoen I.: Progress in brain research. — 1998. — 116: 421—437.
- Kristal J. NMDA agonist and antagonist as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatry disorders / Kristal J., DSouza D., Petrakis I. // Harv. Rev. Psychiatry. — 1999. — 7[3]: 125—143.
- Lambe E. Nicotine induces glutamate release from thalamocortical terminals in prefrontal cortex / E. Lambe, M. Picciotto // Neuropsychopharmacology. — 2003. — 38[2]: 216—225.
- Marek G. A novel approach to the identification of psychiatric drug: serotonin-glutamate interactions in the prefrontal cortex / G. Marek // CMS Drug Rev. — 2000. — 6: 206—218.
- Zoroglu S. Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes / Zoroglu S., Armutcu F., Ozen S. // Eur. Arch. Psychiatry clin. Neur. — 2004. — 254 [3]: 143—147.
- Kurtzke J. F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis / J. F. Kurtzke // Neurology. — 1961; 11: 7—9.
- Progressive dementia in infancy and childhood. Chapter 10 in "Pediatric Neurology for the House Officer" / H. L. Weiner, D. K. Urion, L. P. Levitt eds. 3d ed. — Baltimore-London: Wilkins and Wilkins; 1988; 80—108.
- Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis / [McDonald W. I., Compston A., Edan G. et al.] // Ann. Neurol. — 2001.; 50: 121—127.
- Бокша И. С. Взаимосвязь нейронов и глиальных клеток через метаболизм глутамата в мозге здоровых людей и больных психическими заболеваниями / И. С. Бокша // Биохимия. — 2004. — 69(7): 869—886.
- Хохлов А. П. Миелінопатії і демієлінізуючі захворювання / А. П. Хохлов. — М., 1990.
- Скрипченко Н. В. Клинические особенности демиелинизирующих рассеянных энцефаломиелитов у детей и подростков / Скрипченко Н. В., Старшинов Ю. Я., Иванова Г. П. // Педиатрия. — 2004. — № 1.
- Рассеянный склероз у детей / [Высоцкая Л. М., Маслова О. И., Студеникин В. М. и др.] // Вопросы современной педиатрии, 2004. — С. 50—54.
- Гусев Е. И. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы / Е. И. Гусев, А. М. Бойко. — М.: РГМУ, 2007.
- Классификация психических и поведенческих расстройств МКБ-10, под ред. Нуллера Ю. Л., Циркина С. Ю. — Киев: Сфера, 2005. — 298 с.
- Булахова Л. А. Детская психоневрология / Булахова Л. А., Саган О. М., Зинченко С. Н.; под ред. проф. Л. А. Булаховой. — Киев: Здоровье, 2001. — 243 с.

Надійшла до редакції 10.06.2013 р.

Л. Литвин

Всеукраїнська асоціація дитячих психіатрів (м. Київ)

Застосування Епілепталу в лікуванні дебютів демієлінізуючих захворювань у дітей

У статті розглянуто сучасні підходи до механізмів демієлінізації і ремієлінізації; наведений клінічний випадок демієлінізуючого захворювання, який маніфестує з симптоматики, що розглядається як дисоціативний розлад; показано ефективність Епілепталу в дебюті демієлінізуючих розладів у дітей.

Ключові слова: демієлінізуючі захворювання, ремієлінізація, Епілептал.

L. Litvyn

All-Ukrainian Association of Child Psychiatrists (Kyiv)

Use of epileptal® in treatment of children with debut of demyelinating disorder

In article modern approaches to demyelination and remyelination mechanisms are considered; the clinical case of a demyelinating disease demonstrating from symptomatology, considered as dissociative disorder is presented; efficiency Epileptal® in a debut of demyelinating disease at children

Keywords: demyelinating disease, remyelination, Epileptal®.