

Куликова С.Л.¹, Лихачев С.А.¹, Ходулев В.И.¹, Кашина А.Р.², Белая С.А.¹, Линник О.В.¹, Козич П.В.¹, Козырева И.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² 4-я городская детская клиническая поликлиника, Минск, Беларусь

Kulikova S.¹, Likhachev S.¹, Khodulev V.¹, Kashina A.², Belaja S.¹, Linnik O.¹, Kozich P.¹, Kozyrova I.¹

¹ Republican Research and Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² 4th City Children's Clinical Polyclinic, Minsk, Belarus

Лечение хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у детей: обзор литературы и собственный опыт

Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children: a review of literature and personal experience

Резюме

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) – иммуноопосредованное заболевание, развивающееся за период более 8 недель, характеризующееся преимущественно симметричной проксимальной и дистальной слабостью конечностей, арефлексией и белково-клеточной диссоциацией в цереброспинальной жидкости. Частота встречаемости у детей составляет около 0,48 случая на 100 000 населения. В статье описаны 4 клинических случая ХВДП у детей, изложены подходы к терапии в каждом из наблюдений. Впервые описан опыт применения иммуноглобулина человека для подкожного введения при данной патологии в детском возрасте.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, дети, иммуноглобулин человека, лечение.

Abstract

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) – an immuno-mediated disease that develops over a period of more than 8 weeks, is characterized by predominantly symmetrical proximal and distal limb weakness, areflexia and protein-cell dissociation in the cerebro-spinal fluid. The incidence in children is about 0.48 cases per 100 000 population. The article describes 4 clinical cases of CIDP in children and approaches to therapy in each of the observations. The experience of using human immunoglobulin for subcutaneous administration for this pathology in childhood is described for the first time.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, children, human immunoglobulin, treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) – медленно прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание, развивающееся за период более 8 недель, характеризующееся преимущественно симметричной проксимальной и дистальной слабостью конечностей, арефлексией и белково-клеточной диссоциацией в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [1, 2].

Термин «хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия» был предложен в 1975 г. Peter Dyck и его коллегами, хотя клинические проявления подобного заболевания были описаны Eichhorst уже в 1890 г., а позднее Henrikson в 1956 г. и Austin в 1958 г. [1].

Распространенность ХВДП у детей значительно ниже, чем у взрослых: частота встречаемости в популяции старше 20 лет составляет 1–1,9 случая на 100 000 населения [1, 3, 5, 6], в то время как в популяции младше 20 лет – около 0,48. Исходя из этого, данные, касающиеся течения ХВДП у детей, прогноза и эффективности различных методов лечения, немногочисленны [4, 7, 8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ четырех случаев ХВДП у пациентов детского возраста, находившихся на лечении в 4-м неврологическом отделении для детей Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии (Минск).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось четверо детей с диагнозом ХВДП. Все пациенты мужского пола. Возраст дебюта заболевания составил от 5 до 15 лет (средний возраст – 10,5 лет). Представляем подробный характер течения заболевания в каждом из случаев.

Пациент 1. Ребенок В., заболел в возрасте 11 лет, когда после перенесенного ОРВИ появились боли в икроножных мышцах, онемение пальцев стоп. Спустя 3 месяца появилась и постепенно прогрессировала слабость в нижних конечностях до степени умеренного парапареза. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг в течение 5 дней и однократного внутривенного введения иммуноглобулина в дозе 0,2 г/кг состояние стабилизировалось – восстановилась сила в конечностях. Спустя месяц после отмены терапии возник рецидив симптомов, во время которого отмечался легкий дистальный верхний и умеренный дистальный нижний тетрапарез, походка ступажа, арефлексия. Чувствительные нарушения отсутствовали. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) выявлены признаки выраженного поражения нервов нижних конечностей первично демиелинизирующего характера. При исследовании малоберцового и большеберцового нервов выявлено удлинение дистальной латентности (8,2–9,8 мс), снижение СПИ (30,0–34,0 м/с) и амплитуды М-ответов, блоков проведения не выявлено. Обращало на себя внимание некоторое повышение амплитуды и площади проксимальных М-ответов по отношению к дистальным при исследовании правого большеберцового (1,9/2,9 мВ и 11,2/15,7 мкВс) и левого большеберцового (2,8/3,1 мВ и 14,3/17,3 мкВс) нервов (рис. 1).

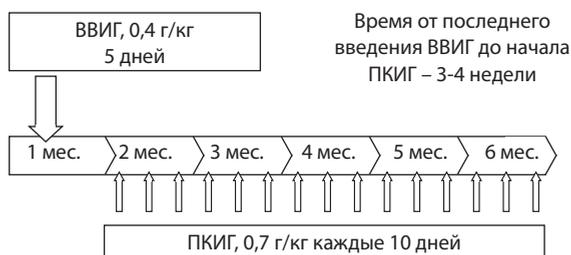


Рис. 1. Алгоритм введения Иммуноглобулина для подкожного введения (Гамманорм)

При тестировании правого и левого икроножного нервов потенциал действия чувствительного нерва (ПДЧН) не зарегистрирован.

Применение метилпреднизолона per os в дозе 1 мг/кг через день с последующим снижением в течение трех месяцев в сочетании с плазмаферезом вновь способствовали полному восстановлению силы в конечностях при сохраняющейся арефлексии. Длительность ремиссии составила 6 месяцев (из них 3 месяца – безмедикаментозной). Очередное обострение клинически проявлялось лишь чувствительными нарушениями в стопах, купировано плазмаферезом с объемом эксфузии 700 мл (50% ОЦК) без применения кортикостероидов. Длительность ремиссии – 11 месяцев. Вновь наступившее ухудшение было спровоцировано прививкой против гриппа – появилась слабость в стопах, онемение в них. В качестве лечения применяли монотерапию иммуноглобулином для внутривенного введения (Октагам) в дозе 2 г/кг, разделенной на 5 дней. Длительность ремиссии составила 21 месяц к настоящему времени.

Пациент 2. Ребенок И., заболел в возрасте 14 лет, когда без видимой причины появилась слабость в стопах, онемение в них с прогрессированием заболевания в течение последующих 5 месяцев до степени тетрапареза: умеренного в кистях, выраженного в проксимальных отделах нижних конечностей и пlegией в стопах. Из-за слабости мышц пациент не мог передвигаться самостоятельно. В неврологическом статусе также отмечалась арефлексия, гипотрофия мышц конечностей, чувствительные нарушения по полиневритическому типу. При анализе СМЖ выявлена белково-клеточная диссоциация: белок 1,8 г, цитоз – 14 клеток в мм³. Электрофизиологическое исследование моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей показало отсутствие ответов. При исследовании правого срединного нерва зарегистрировано снижение СПИ до 34,0 и 21,0 м/с и наличие блока проведения на сегментах «запястье – локоть» и «локоть – точка Эрба» соответственно. Латентность F-волн пролонгирована до 54,9 мс.

Ввиду выраженной слабости в конечностях проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг в/в капельно в течение 5 дней с одновременным выполнением среднеобъемного плазмафереза (3 сеанса через 2 дня) и последующим внутривенным введением иммуноглобулина (Октагам) в суммарной дозе 1 г/кг, разделенной на 2 приема. На амбулаторном этапе пациенту было рекомендовано продолжить прием метилпреднизолона внутрь в дозе 1,5 мг/кг по альтернирующей схеме

с постепенным снижением дозы в течение последующих 3 месяцев до поддерживающей дозы 0,5 мг/кг. На фоне терапии отмечена существенная положительная динамика – восстановилась сила в кистях до легкого дистального парапареза, в нижних конечностях – исчезла слабость в проксимальных отделах, появились движения в стопах, исчезли чувствительные нарушения, пациент начал самостоятельно ходить. Ввиду сохраняющегося неврологического дефицита было принято решение о продолженном применении иммуноглобулина в форме выпуска для подкожного введения (Гамманорм) по схеме 0,7 г/кг каждые 10 дней (2 г/кг ежемесячно) в течение последующих 3 месяцев с сохранением поддерживающей дозы метилпреднизолона. На фоне проводимого лечения было отмечено дальнейшее улучшение в виде исчезновения слабости в кистях, восстановления силы в стопах до степени умеренного парапареза. Планируется постепенное снижение дозы метилпреднизолона до 0,15 мг/кг с сохранением последней в течение 1–2 лет под контролем неврологического статуса.

Пациент 3. Ребенок В., заболел в возрасте 5 лет, когда после ОРВИ стал жаловаться на утомляемость, слабость в ногах, частые падения. Спустя месяц после повторного ОРВИ отмечено очевидное нарастание слабости в конечностях с нарушением походки. На фоне терапии метилпреднизолоном 20 мг/кг в течение 5 дней сила в конечностях восстановилась, однако спустя месяц после окончания лечения вновь возник рецидив симптомов. Повторный курс пульс-терапии метилпреднизолоном вновь способствовал восстановлению силы в конечностях, однако длительность ремиссии после отмены составила 2 месяца. Очередное ухудшение проявлялось значительным нарастанием слабости в конечностях до тетрапареза: легкого дистального верхнего и умеренного нижнего, пациент с трудом самостоятельно ходил. В СМЖ отмечено повышение белка до 1,9 г/л, цитоз – 12 клеток/мм³. Очередное применение метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг внутривенно в течение 5 дней с последующим переводом на прием *per os* в дозе 1 мг/кг через день, повторные сеансы среднеобъемного плазмафереза способствовали нарастанию мышечной силы до степени легкого нижнего парапареза. В течение последующих 4 месяцев пациент продолжал принимать метилпреднизолон в дозе 0,8 мг/кг через день, проводился повторный курс плазмафереза, однако нижний легкий парапарез сохранялся, появился тремор кистей. В связи с отсутствием полного восстановления на фоне проводимой терапии пациенту начато введение иммуноглобулина для внутривенного введения в курсовой дозе 2 г/кг в течение 5 дней с последующим переводом на подкожное введение (Гамманорм). Инфузии Гамманорма осуществляли каждые 10 дней в дозе 0,7 г/кг в течение последующих 6 месяцев (рис. 1). На фоне длительного введения иммуноглобулина отмечено полное восстановление силы в конечностях, удалось снизить дозу метилпреднизолона до 0,2 мг/кг через день. Положительная динамика была подтверждена и данными ЭНМГ: при первичном исследовании выявлено выраженное повреждение моторных волокон нервов нижних конечностей, СПИ снижена до 24,0–34,0 м/с, амплитуда М-ответов – до 0,1 мВ, блоков проведения не выявлено (рис. 3А). Данные ЭНМГ после лечения представлены на рис. 3Б. Отмечено возрастание амплитуды М-ответа до 0,2 мВ и 0,7 мВ при исследовании малоберцового

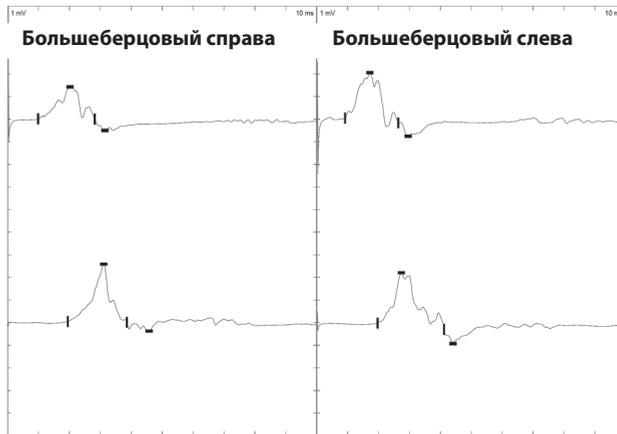


Рис. 2. М-ответы, записанные у пациента В., 11 лет, с *m. abductor hallucis*, при исследовании большеберцовых нервов. Калибровка 1 мВ и 10 мс



Рис. 3. М-ответы, записанные у пациента В., 5 лет, с *m. extensor digitorum brevis* и *m. abductor hallucis*, при исследовании малоберцового и большеберцового нервов до (А) и после (Б) лечения. Калибровка 100 мкВ и 5 мс для малоберцового нерва и 100 мкВ и 10 мс для большеберцового нерва

и большеберцового нервов соответственно. После отмены иммуноглобулина ремиссия составила 5 месяцев, после чего вновь появилась слабость в дистальных отделах конечностей.

Пациент 4. Ребенок М., заболел в возрасте 15 лет, когда после перенесенного ОРВИ появилась слабость в дистальных отделах нижних конечностей, спустя 3 месяца присоединилась слабость в кистях, которые постепенно прогрессировали. К моменту госпитализации спустя 6 месяцев от начала заболевания имелся легкий верхний дистальный парапарез, легкий нижний проксимальный и умеренный дистальный нижний парапарез, арефлексия, без чувствительных нарушений. В СМЖ выявлено повышение белка до 0,5 г/л, цитоз – 6 клеток в мм³. При ЭНМГ-исследовании – поражение двигательных волокон нервов нижних конечностей первично демиелинизирующего характера. На фоне терапии метилпреднизолоном 20 мг/кг в течение 5 дней отмечено нарастание силы в конечностях до легкого дистального тетрапареза. В последующем пациенту был назначен иммуноглобулин для подкожного введения (Гамманорм) в дозе 0,7 г/кг каждые 10 дней в течение 3 месяцев с полным восстановлением силы на фоне лечения. Длительность ремиссии оценить нельзя ввиду короткого (меньше месяца) срока наблюдения после отмены терапии.

Обобщенные данные по характеру течения заболевания и применяемым методам лечения представлены в таблице.

Клиническая характеристика ХВДП у обследуемых детей

Признак	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Пол	мужской	мужской	мужской	мужской
Возраст дебюта	11 лет	14 лет	5 лет	15 лет
Предшествующая ОРВИ	+	–	+	+
Продолжительность заболевания до начала патогенетической терапии	3 месяца	5 месяцев	1 месяц	6 месяцев
Степень парапареза в нижних конечностях до начала лечения	Умеренный	Выраженный/плегия	Умеренный	Умеренный
Степень парапареза в верхних конечностях до начала лечения	Легкий	Умеренный	Легкий	Легкий
Чувствительные нарушения	+	+	–	–
Белково-клеточная диссоциация в СМЖ	Обследование не проводилось	+	+	+
Проводимая терапия	ГКС в/в курс ГКС per os 3 мес. ПФ – 2 курса ВВИГ – 1 курс	ГКС в/в – 1 курс ГКС per os 6 мес. ПФ – 1 курс ВВИГ – 1 курс ПКИГ – 3 мес.	ГКС в/в – 3 курса ГКС per os 2 года ПФ – 2 курса ВВИГ – 1 курс ПКИГ – 6 мес.	ГКС в/в – 1 курс ПКИГ – 3 мес.
Продолжительность заболевания	4 года	11 месяцев	2,5 года	10 месяцев
Количество обострений	4	1	4	1
Продолжительность ремиссии	21 месяц (безмедикаментозная)	3 месяца (медикаментозная: ГКС+ПКИГ)	11 месяцев (медикам.), из них 6 – ГКС+ПКИГ, 5 – ГКС	Не достаточно времени для оценки
Степень восстановления	Полное	Неполное	Неполное	Полное



Наиболее распространенными жалобами у детей, страдающих ХВДП, являются: повышенная утомляемость, нарушение походки и частые падения. Как правило, мышечная слабость появляется в дистальных отделах нижних конечностей, постепенно распространяясь на проксимальные отделы, в некоторых случаях вовлекаются и верхние конечности. Слабость носит симметричный характер, отмечается снижение или выпадение сухожильно-периостальных рефлексов. Может наблюдаться тремор конечностей и атаксия. Сенсорные нарушения в виде парестезий, дизестезий, нарушения глубокой чувствительности отмечаются у 1/3 детей. Достаточно редко наблюдается вовлечение краνιαльных нервов. Поражение черепных нервов, слабость дыхательной мускулатуры, дисфункция вегетативной нервной системы не являются типичными проявлениями у детей [7]. В большинстве случаев нарастание симптомов наблюдается в период свыше 8 недель. Однако в некоторых случаях имеются указания на острое начало заболевания, что затрудняет дифференциальную диагностику с синдромом Гийена – Барре. У всех наблюдаемых нами пациентов было отмечено постепенное нарастание неврологического дефицита.

Фактор, запускающий аутоиммунные реакции при ХВДП, до сих пор не определен. В качестве возможных триггеров рассматривают предшествующие заболевания респираторного тракта, гриппоподобные состояния, гастроэнтерит, хирургические вмешательства и вакцинации [7]. У 3 из 4 детей, находившихся под нашим наблюдением, имеется указание на предшествующую ОРВИ или вакцинацию.

В диагностике классических форм ХВДП используют три основных метода: ЭНМГ, анализ ЦСЖ и МРТ с визуализацией корешков спинного мозга [9, 10]. Биопсия нерва применяется только в сложных диагностических случаях и не является обязательной для установки диагноза ХВДП [9].

При ЭНМГ-исследовании у детей с ХВДП определяются все признаки демиелинизирующей полиневропатии с неравномерным поражением разных нервов и даже с неодинаковым страданием одноименных нервов правой и левой конечности. Демиелинизирующий паттерн при ХВДП включает [9–11]:

- увеличение дистальной латентности М-ответа и латентности сенсорного ответа нерва;
- значительное снижение СПИ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов;
- изменение формы М-ответа с появлением полифазных и/или псевдополифазных ответов;
- значительное увеличение длительности М-ответа за счет повышения дисперсии проведения импульса по двигательным волокнам разного диаметра, что особенно ярко проявляется для ответов на стимуляцию проксимальных точек периферического нерва;
- наличие блока проведения импульса, оцениваемого по падению амплитуды и площади М-ответа в проксимальной точке стимуляции по отношению к дистальной;
- выраженные отличия показателей М-ответов и степени снижения СПИ на разных нервах или на разных участках одного нерва;

- выраженное увеличение латентности F-волн или их отсутствие в результате блока проведения на проксимальном отрезке или корешке нерва.

В нашем исследовании выявлялось изменение формы М-ответа с наличием полифазных или псевдополифазных ответов, удлинение дистальной латентности и латентности F-волн, снижение СПИ и амплитуды М-ответов. Блок проведения регистрировался только с нервов верхних конечностей в отличие от данных, опубликованных ранее [9]. С нервов нижних конечностей регистрировались М-ответы очень низкой амплитуды, что свидетельствовало о развитии выраженной аксональной дегенерации, что, в свою очередь, определяет тяжесть и прогноз заболевания. Кроме того, у пациента №1 при исследовании большеберцовых нервов отмечено повышение проксимальных по отношению к дистальным М-ответам. Подобные изменения мы регистрировали ранее при ХВДП у взрослых, что можно объяснить снижением возбудимости дистальных отделов аксонов [12, 13].

При анализе ЦСЖ у детей с ХВДП обычно выявляется белково-клеточная диссоциация, которая определяется увеличением концентрации белка более чем 35 мг/дл и наличием числа лейкоцитов менее 10 в 1 мм³. Однако не все дети с ХВДП имеют повышение уровня белка в ЦСЖ [9, 11]. В нашем наблюдении анализ СМЖ выполняли 3 пациентам, у всех имело место повышение белка при нормальном цитозе.

При проведении МРТ спинного мозга у детей с ХВДП может быть обнаружен отек (утолщение) спинномозговых корешков. Такое изменение размера спинномозговых корешков, вероятно, связано с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие воспалительного процесса, что дополнительно сопровождается накоплением контраста [9, 11]. В наших наблюдениях нейровизуализация корешков не проводилась.

Лечение. Учитывая аутоиммунный характер заболевания, в качестве патогенетического лечения используют внутривенную иммунотерапию иммуноглобулином (ВВИГ), кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон) и плазмаферез, которые являются терапией первой линии у пациентов детского возраста [7]. Учитывая, что ХВДП является редким заболеванием в детской популяции, сравнительные плацебо-контролируемые рандомизированные исследования эффективности данных способов терапии у детей отсутствуют. В этой связи рекомендации по лечению ХВДП у взрослых приняты и для детей, согласно которым при сравнении трех основных методов лечения первой линии показана их равная эффективность [14–16]. В случае когда не удается добиться эффекта от применения указанных методов, используют другие иммуносупрессивные лекарственные средства (циклоsporин, азатиоприн, ритуксимаб и др.).

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (ВВИГ). По данным литературы, большинство детей показали хороший ответ на первоначальное лечение ВВИГ [7, 17, 18]. Лучший ответ отмечен у младенцев и детей с недавним дебютом заболевания – ремиссия достигалась в 90% случаев. Худший ответ наблюдался у пациентов с аксональным повреждением [7, 19]. Иммуномодулирующее



действие ВВИГ осуществляется путем нейтрализации патогенных цитокинов и аутоантител, а также ингибирования активности комплемента [20]. В большинстве случаев иммуноглобулин хорошо переносится. Среди побочных эффектов могут иметь место головная боль, лихорадка, тошнота и рвота. Снижение скорости инфузии препарата, как правило, позволяет уменьшить или нивелировать эти симптомы. Серьезные побочные эффекты (описаны у взрослых) могут включать анафилаксию, тромбоэмболию, асептический менингит, почечную недостаточность и застойную сердечную недостаточность [21]. Наиболее часто используемая доза составляет 0,4 г/кг/день в течение пяти дней. Возможно проведение как однократного курса, так и повторное применение указанной дозы каждые три-четыре недели [7, 22–24]. Терапия ХВДП с применением ВВИГ может продолжаться несколько месяцев или даже лет [7, 9, 19, 22], но при этом интервалы введения препаратов ВВИГ могут варьировать в зависимости от характера течения заболевания.

По нашим данным ВВИГ был эффективен во всех случаях его применения как в монотерапии, так и в сочетании с ГКС. Среди побочных явлений у одного пациента наблюдались неинтенсивные головные боли во время лечения, не требующие приема обезболивающих лекарственных средств.

Применение иммуноглобулина для подкожного введения (ПКИГ) в лечении неврологических аутоиммунных заболеваний является новым направлением. Прежде данный способ введения препарата применяли у пациентов с иммунодефицитом, которые требовали длительного введения иммуноглобулина. Преимуществом подкожной формы является возможность проводить терапию в амбулаторных и даже в домашних условиях. В литературе имеется несколько работ, отражающих эффективность ПКИГ в лечении неврологических заболеваний [35, 36]. Так, Harbo T. и соавторы провели исследование по сравнению эффективности ПКИГ и ВВИГ в лечении пациентов с мультифокальной моторной невропатией (ММН). Было отобрано 9 пациентов с ММН и хорошим ответом на ВВИГ на предыдущем этапе лечения, которые были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа получала ВВИГ 1 раз в месяц, 2-я – ПКИГ 1 раз в неделю (месячная доза была эквивалентна месячной дозе ВВИГ). В результате было установлено, что обе схемы лечения одинаково способствовали восстановлению мышечной силы ($p=0,86$) [35].

Markvardsen L.H. и соавт. (2013 г.) сравнили эффективность ПКИГ и плацебо. Для этого 30 пациентов с ХВДП и хорошим ответом на ВВИГ на предыдущем этапе лечения были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа получала ПКИГ, 2-я – физиологический раствор. Продолжительность исследования составила 12 недель. В результате в группе с ПКИГ мышечная сила увеличилась на $5,5\pm 9,5\%$ ($p<0,05$) по сравнению со снижением на $14,4\pm 20,3\%$ ($p<0,05$) в группе плацебо. Разница была статистически значима ($p<0,01$). На основании проведенного исследования авторы сделали вывод, что ПКИГ является альтернативой ВВИГ [36].

Для лечения ХВДП у детей у 3 из 4 пациентов мы также использовали ПКИГ на протяжении 3–6 месяцев с интервалом введения каждые 10 дней в разовой дозе 0,6–0,7 мг/кг. Во всех случаях отмечалась хорошая переносимость терапии. В каждом наблюдении происходило нарастание мышечной силы.

Кортикостероиды (ГКС): преднизолон, метилпреднизолон. По мнению специалистов ГКС способствовали кратковременному улучшению у 71–100% детей в наблюдениях с небольшим количеством пациентов [7, 25]. В литературе описаны следующие схемы приема: пероральный преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/день в первые 4–6 недель, затем постепенное снижение в течение следующих 4–6 недель до полной отмены [7, 26] или 2 мг/кг/день в течение 3–8 дней ежемесячно длительно, или 2 мг/кг через день до стабилизации процесса с последующей постепенной отменой [7, 27]. Некоторые авторы рекомендуют высокодозную пульс-терапию метилпреднизолоном (15–20 мг/кг/день в течение 3–5 дней) с последующим переводом на пероральный прием [28, 29]. Основными побочными эффектами долгосрочного применения ГКС у детей в первую очередь являются задержка роста и остеопороз, прибавка в массе тела, акне, в редких случаях гипертензия, гипергликемия, стероидная миопатия и катаракта [7].

Опираясь на собственный опыт работы с аутоиммунными нервно-мышечными заболеваниями [30, 31], мы использовали схему пульс-терапии метилпреднизолоном 20 мг/кг в течение 5 дней с последующим переводом на пероральный прием последнего в дозе 1–2 мг/кг через день с постепенным снижением до полной отмены или поддерживающей дозы 0,2 мг/кг через день. Полную отмену осуществляли только в случаях восстановления мышечной силы и в случае первого эпизода обострения заболевания. Если после отмены ГКС возникал рецидив, пациенту рекомендовали в будущем не отменять стероидную терапию, а оставаться на поддерживающей дозе в течение нескольких месяцев или даже лет. Из побочных эффектов наиболее часто у пациентов подросткового возраста отмечали акне. Синдром Кушинга наблюдался у 3 пациентов, получавших ГКС в течение нескольких месяцев. Эффективность стероидной терапии была отмечена у всех наблюдаемых пациентов.

Плазмаферез (ПФ), по данным литературы, имеет эквивалентную эффективность по сравнению с ВВИГ у взрослых [7]. Однако у пациентов детского возраста применяется реже из-за процедурных трудностей с установкой центральных катетеров, что особенно может быть причиной его ограниченного использования у маленьких детей. По некоторым данным только 14% пациентов детского возраста показали хороший ответ на плазмаферез как терапию первой линии [32]. Предложены различные алгоритмы проведения данного метода лечения: 3 сеанса с интервалом в 6 дней [33], курс из 5 сеансов с интервалами в 10–14 дней [34], повторные сеансы ежемесячно в течение года [18]. Для лечения ХВДП мы применяли ПФ у 3 из 4 пациентов, осуществляли проведение 3 процедур с интервалом в 2–4 дня на один курс. Побочный эффект в виде слабости и головокружения был отмечен у одного пациента. В 2 случаях применение ПФ осуществлялось на фоне ГКС-терапии, что затрудняет объективную оценку эффективности процедуры. В одном наблюдении использовали как самостоятельное лечение (клинический пример 1), когда отметили полное восстановление неврологического дефицита с последующей ремиссией в течение 11 месяцев.

Терапия второй линии обычно проводится в тех случаях, когда терапия первой линии оказывается неэффективной или требуется снижение дозы преднизолона по тем или иным причинам, а также если нет



возможности введения ВВИГ. Сегодня среди иммуносупрессивных лекарственных средств у взрослых используются азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, микофенолата мофетил, метотрексат, такролимус, интерферон альфа и бета-1а, ритуксимаб, флемтузумаб [9]. Детям из перечисленных препаратов в основном назначают азатиоприн, циклоспорин А и метотрексат. Доза азатиоприна обычно колеблется от 1 до 2–3 мг/кг/сут [7]. Начальная доза составляет 0,5 мг/кг в сутки, разделенная на 2–3 приема с последующим увеличением на 0,5 мг/кг ежемесячно до терапевтически эффективной. Эффект азатиоприна развивается через 1–2 месяца от начала приема. Продолжительность терапии – до 3 лет и более [7, 9]. Побочные эффекты связаны с лейкопенией, тошнотой и рвотой, токсическим гепатитом и панкреатитом, требующими постоянного мониторинга лабораторных показателей. Родители девочек должны быть информированы о возможном тератогенном эффекте длительного приема азатиоприна, а также все должны предупреждаться об ассоциации данного вида терапии с малигнизацией [9].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день отсутствуют общепринятые рекомендации по выбору вида лечения, дозам и интервалам введения препаратов, используемых при ХВДП как у детей, так и у взрослых. Выбор лечения зависит исключительно от опыта врача и индивидуальных особенностей пациента. Последовательность назначения различных видов терапии должна основываться на безопасности проводимого лечения. Наиболее безопасными лекарственными средствами в терапии пациентов детского возраста являются иммуноглобулин человека и ГКС. Подкожное введение иммуноглобулина является относительно новой возможностью для пациентов, нуждающихся в длительном непрерывном лечении. Максимально раннее начало терапии, отсутствие вторичного аксонального повреждения способствуют более полному восстановлению неврологического дефицита.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Burns T.M. (2004) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol.*, vol. 61, no 6, pp. 973–975. doi: 10.1001/archneur.61.6.973
2. Dyck P.J., Lais A.C., Ohta M., Bastron J.A., Okazaki H., Groover R.V. (1975) Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc.*, vol. 50, no 11, pp. 621–637.
3. Chio A., Cocito D., Bottacchi E., Buffa C., Leone M., Plano F., Mutani R., Calvo A. (2007) Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 78, no 12, pp. 1349–1353. doi:10.1136/jnnp.2007.114868
4. Iijima M., Koike H., Hattori N., Tamakoshi A., Katsuno M., Tanaka F., Yamamoto M., Arimura K., Sobue G. (2008) Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 79, no 9, pp. 1040–1043. doi: 10.1136/jnnp.2007.128132

5. Mahdi-Rogers M., Hughes R.A. (2014) Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol*, vol. 21, no 1, pp. 28–33. doi:10.1111/ene.12190
6. Rajabally Y.A., Simpson B.S., Beri S., Bankart J., Gosalakkal J.A. (2009) Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve*, vol. 39, no 4, pp. 432–438. doi:10.1002/mus.21206
7. Karimi N., Sharifi A., Zarvani A., Cheraghmakani H. (2015) Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in Children: A Review of Clinical Characteristics and Recommendations for Treatment. *J Pediatr Rev*, vol. 3, no 2. doi: 10.17795/jpr-2269.
8. McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P., Mohamed A., Spring P., Khurana V. (1999) Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol*, vol. 46, no 6, pp. 910–913. doi:10.1002/1531-8249(199912)46:6<910::AID-ANA14>3.0.CO;2-2
9. Kurenkov A.L., Nikitin S.S., Bursagova B.I., Kuzenkova L.M. (2012) Osobennosti hronicheskoi vospalitel'noi demieliniziruyushei polineuropatii u detei [The distinctions of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children]. *Nervno-mishechnie bolezni*, vol. 2, pp. 40–51. doi:10.17650/2222-8721-2012-0-2-40-51
10. Markowitz J.A., Jeste S.S., Kang P.B. (2008) Child neurology: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children. *Neurology*, vol. 71, no 23, pp. 74–78. doi: 10.1212/01.wnl.0000336646.91734.b1.
11. Burns T.M., Dyck P.J., Darras B.T. (2003) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: Jones H.R., Devivo D.C., Darras B.T. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003.
12. Khodulev V. (2008) *Elektroneiromiograficheskaya harakteristika funktsional'nogo sostoyaniya perifericheskikh nervov pri hronicheskoi vospalitel'noi demieliniziruyushei polineuropatii* [Electroneuromyographic characteristics of the functional state of peripheral nerves in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]. *Aktual'nie problemi nevrologii i neurohirurgii: Sb. nauch. tr.* [Actual problems of neurology and neurosurgery: Sat. Sci. Tr.]. Minsk: Tonpik, pp. 271–282.
13. Khodulev V.I. (2014) *Funktsional'noe sostoyanie perifericheskikh nervov pri aksonal'noy demieliniziruyushej nevropatii (kliniko-elektroneiromiograficheskoe issledovanie)* [Functional state of peripheral nerves in axonal and demyelinating neuropathies (clinico-electroneuromyographic study)]. (PhD Thesis) Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk.
14. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M., de Haan R., van Schaik I.N. (2009) Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 21, no 1. doi: 10.1002/14651858.CD001797.pub2.
15. Mehndiratta M.M., Hughes R.A. (2001) Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 3. doi: 10.1002/14651858.CD002062
16. Mehndiratta M.M., Hughes R.A., Agarwal P. (2004) Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 12, no 9. doi: 10.1002/14651858.CD003906.pub3.
17. Rossignol E., D'Anjou G., Lapointe N., Haddad E., Vanasse M. (2007) Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatr Neurol.*, vol. 36, no 2, pp. 88–94. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.012
18. Korinthenberg R. (1999) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. *Neuropediatrics*, vol. 30, no 4, pp. 190–196. doi: 10.1055/s-2007-973489
19. Sivathanu S., Sampath S. (2015) Childhood Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – A Report of Two Cases. *Brain Disord Ther.*, vol. 4, no 1, pp. 1–3.
20. Brannagan T.H. (2009) Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*, vol. 39, no 5, pp. 563–578. doi: 10.1002/mus.21277.



21. Grillo J.A., Gorson K.C., Ropper A.H., Lewis J., Weinstein R. (2001) Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular disorders. *Neurology*, vol. 57, no 9, pp. 1699–1701.
22. Ryan M.M., Grattan-Smith P.J., Procopis P.G., Morgan G., Ouvrier R.A. (2000) Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. *Neuromuscul Disord.*, vol. 10, no 6, pp. 398–406.
23. Nevo Y., Pestronk A., Kornberg A.J., Connolly A.M., Yee W.C., Iqbal I., Shield L.K. (1996) Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology*, vol. 47, no 1, pp. 98–102.
24. Sladky J.T. (2008) What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin? *Muscle Nerve*, vol. 38, no 6, pp. 1638–1643. doi: 10.1002/mus.21058.
25. Rabie M., Nevo Y. (2009) Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 13, no 3, pp. 209–218. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.04.009.
26. Riekhoff A.G., Jadoul C., Mercelis R., Cras P., Ceulemans B.P. (2012) Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuroradiculopathy – three cases and a review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 16, no 4, pp. 315–331. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.12.003.
27. Sabatelli M., Madia F., Mignogna T., Lippi G., Quaranta L., Tonali P. (2001) Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*, vol. 248, no 9, pp. 772–777.
28. Luan X., Zheng R., Chen B., Yuan Y. (2010) Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with nonuniform pathologic features. *Pediatr Neurol*, vol. 43, no 2, pp. 103–109. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.001.
29. Rodriguez-Casero M.V., Shield L.K., Coleman L.T., Kornberg A.J. (2003) Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with central nervous system demyelination resembling multiple sclerosis. *Neuromuscul Disord*, vol. 13, no 2, pp. 158–161.
30. Likhachev S.A., Astapenko A.V., Kulikova S.L. (2012) Sovremennii podhod k lecheniyu miastenii [Modern approach to the myasthenia gravis treatment]. *Nevrologiya i neirohirurgiya v Belarusi*, vol. 13, no 1, pp. 4–11.
31. Likhachev S.A., Korbut T.V., Kulikova S.L. (2009) Glyukokortikoidnaya terapiya v lechenii miastenii gravis [Glucocorticoid therapy in the myasthenia gravis treatment]. *Meditsinskie novosti*, vol. 14, pp. 47–48.
32. McMillan H.J., Kang P.B., Jones H.R., Darras B.T. (2013) Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord*, vol. 23, no 2, pp. 103–111. doi: 10.1016/j.nmd.2012.09.008.
33. Nevo Y., Topaloglu H. (2000) 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8-10, 2000. *Neuromuscul Disord.*, vol. 12, no 2, pp. 195–200.
34. Simmons Z., Wald J.J., Albers J.W. (1997) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve*, vol. 20, no 8, pp. 1008–1015.
35. Harbo T., Andersen H., Hess A., Hansen K., Sindrup S.H., Jakobsen J. (2009) Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol.*, vol. 16, pp. 631–638.
36. Markvardsen L.H., Debost J.C., Harbo T. (2013) Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.*, vol. 20, pp. 836–842.

Поступила/Received: 10.08.2017

Контакты/Contacts: sviatlana.kulikova@gmail.com