

А.Л. Куренков<sup>1</sup>, Л.М. Кузенкова<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>2</sup>, Б.И. Бурсагова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Москва, Российская Федерация

# Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у детей: диагностика и лечение

## Контактная информация:

Куренков Алексей Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-09, e-mail: alkurenkov@gmail.com

Статья поступила: 21.10.2014 г., принята к печати: 27.10.2014 г.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) у детей — это редкое аутоиммунное заболевание периферической нервной системы. В статье проанализированы современные международные диагностические критерии и особенности клинической картины заболевания в детском возрасте. Обсуждены общие принципы лечения ХВДП, особое внимание уделено патогенетическим методам лечения: внутривенной иммунотерапии с применением стандартного человеческого иммуноглобулина с содержанием IgG > 95%, назначению больших доз глюкокортикоидов и проведению плазмафереза. Проанализированы рекомендации по приоритетности использования разных видов лечения при инициации терапии и описаны основные протоколы назначения препаратов и их рекомендованных доз. Представлено описание двух клинических случаев ХВДП у детей. Показано, что применение адекватных доз внутривенного иммуноглобулина, глюкокортикоидов и длительное поддерживающее лечение позволяют полностью нивелировать симптомы поражения периферических нервов, избежать повторных обострений заболевания и значительно улучшить качество жизни.

**Ключевые слова:** хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, диагностика, электромиография, внутривенный иммуноглобулин, кортикостероиды, преднизолон, плазмаферез, иммуносупрессоры.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (5): 47–54)

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — приобретенное аутоагрессивное иммуногенное заболевание периферической нервной системы с постепенным началом и прогрессирующим течением.

Распространенность ХВДП составляет у взрослых 1,0–1,9, у детей — 0,48 на 100 тыс. населения [1]. При этом у 20% больных, у которых диагноз ХВДП был установлен во взрослом возрасте, первые симптомы

болезни отмечались в возрасте до 20 лет [2]. Анализ 27 случаев ХВДП у детей показал, что дебют заболевания может наблюдаться в любом возрасте (от 1 года до 18 лет), а максимум заболеваемости приходится на 7–8 лет [3].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ХВДП до настоящего времени изучена недостаточно. Начало ХВДП часто связывают с интеркуррентными инфекциями или с иммунизацией (про-

A.L. Kurenkov<sup>1</sup>, L.M. Kuzenkova<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>2</sup>, B.I. Bursagova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Association of Neuro-Muscular Disorders Specialists, Regional Non-Profit Organization, Moscow, Russian Federation

# Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in Children: Diagnosis and Treatment

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in children is a rare autoimmune disease of the peripheral nervous system. The article analyzes current international diagnostic criteria and clinical presentation features of the disease in childhood. The article discusses general principles of CIDP treatment and focuses on the pathogenetic therapies: intravenous immunotherapy using a standard human immunoglobulin (IVIg) with the content of IgG > 95%, prescription of large doses of glucocorticoids and plasmapheresis. It analyzes the recommendations for prioritizing the use of different types of treatment when initiating the therapy and describes the main drug prescription protocols and recommended doses. Two clinical cases of CIDP in children are described. It is shown that the use of adequate doses of IVIg, glucocorticoids and long-term maintenance treatment can completely reverse the symptoms of peripheral lesion, prevent repeated exacerbations of the disease and significantly improve the quality of life.

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, diagnosis, electromyography, intravenous immunoglobulin, corticosteroids, prednisolone, plasmapheresis, immunosuppressants.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (5): 47–54)

филактической вакцинацией): у 33–57% детей развитие болезни происходило в течение 1 мес после перенесенной инфекции или вакцинации [4].

Ранее считалось, что среди пациентов с ХВДП чаще встречаются носители определенных генов HLA (A1, B8, DRW3), ассоциированных с высоким риском развития заболевания, однако впоследствии эта гипотеза не была подтверждена. Тем не менее предполагают, что наиболее вероятной является иммуноопосредованная природа болезни с вовлечением как клеточного, так и на гуморального звена иммунной системы [5]. Также считают, что ведущую роль в патогенезе болезни играют аутоагрессивные Т клетки, запускающие воспалительный ответ на уровне сенсорных и моторных нервов с нарушением целостности миелина.

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ БОЛЕЗНИ

Признаки демиелинизации могут наблюдаться на любом отрезке периферического нерва, от спинномозговых корешков до его дистальных участков. Помимо демиелинизации в биоптатах икроножного нерва были обнаружены воспалительные инфильтраты и отек подболобочечного пространства нерва. Хроническое течение болезни может сопровождаться формированием «луковичной головки», что связано с пролиферацией шванновских клеток при повторяющихся процессах де- и ремиелинизации [5]. Следует также отметить, что морфологические изменения при ХВДП напоминают таковые при экспериментальном аутоиммунном неврите [6].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В дебюте заболевание может протекать бессимптомно в течение нескольких месяцев, или, наоборот, развитие симптомов может быть быстрым, с повторными острыми эпизодами [7, 8]. Самыми распространенными жалобами детей с ХВДП являются нарушения походки и частые падения [9]. Это связано с расстройствами преимущественно двигательной иннервации проксимальных и дистальных мышц нижних конечностей. Слабость мышц верхних конечностей, тремор рук, атаксию также наблюдают у ряда пациентов. Сухожильные рефлексы всегда снижены или отсутствуют [3, 4]. По крайней мере 1/3 детей с ХВДП имеет расстройства чувствительности: паре- и дизестезии, нарушения глубокой чувствительности и др. [3, 10].

Поражение черепных нервов, слабость дыхательной мускулатуры, дисфункция вегетативной нервной системы не являются типичными признаками ХВДП у детей, однако в 20–40% случаев в дебюте болезни могут отмечаться признаки вовлечения черепных нервов [11, 12].

Принято считать, что течение ХВДП у детей имеет следующие особенности [11, 13–15]:

- начальные симптомы болезни проявляются более ярко и развиваются быстрее;
- заболевание чаще всего характеризуется нарушением походки;
- первые неврологические признаки болезни более выражены;
- характерно ремитирующее течение болезни;
- прогноз болезни более благоприятный.

У 16% детей, так же как и у взрослых, заболевание может характеризоваться острым началом (т.н. ХВДП с острым началом), неотличимым от синдрома Гийена–Барре. Разграничение ХВДП и синдрома Гийена–Барре в этой ситуации представляется достаточно трудным; только динамическое наблюдение за пациентами в течение более 2 мес позволяет безошибочно поставить диагноз [12, 16].

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагноз ХВДП у детей устанавливают в соответствии с диагностическими критериями Европейской федерации неврологических сообществ и Общества по изучению заболеваний периферических нервов (EFNS/PNS), опубликованными в 2010 г. [17]. Эти критерии учитывают клинические данные и результаты инструментальных и лабораторных исследований.

#### 1. Клинические диагностические критерии, подтверждающие ХВДП (по EFNS/PNS, 2010) [17].

- Типичная ХВДП.
  - хроническая прогрессирующая ступенеобразная или рецидивирующая симметричная проксимальная и дистальная слабость рук и ног в сочетании с чувствительными нарушениями, развивающаяся в течение не менее 2 мес; возможно поражение черепных нервов;
  - отсутствие или значительное снижение рефлексов во всех конечностях.
- Атипичные формы ХВДП. Рассматривают одну из следующих форм, но при этом сухожильные рефлексы в непораженных конечностях могут быть нормальными:
  - преимущественно дистальная ХВДП (дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная);
  - асимметричная (мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорная и моторная невропатия, или синдром Льюиса–Самнера);
  - фокальная (например, вовлечение плечевого или пояснично-крестцового сплетения или поражение одного или более периферических нервов в одной верхней или нижней конечности);
  - чисто моторная;
  - чисто сенсорная (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию, затрагивающую центральные отростки первичных сенсорных нейронов).

#### 2. Критерии, исключающие ХВДП:

- существенные нарушения работы сфинктеров;
- наличие болезни Лайма, дифтерии; прием лекарственных препаратов или токсических веществ, способных вызвать невропатию;
- наследственная демиелинизирующая невропатия;
- мультифокальная моторная невропатия;
- IgM-моноклональная гаммопатия с высоким титром антител к миелинассоциированному гликопротеину;
- другие причины демиелинизирующей невропатии, включая РОEMS-синдром, остеосклеротическую миелому, диабетическую и недиабетическую пояснично-крестцовую радикулоплексопатию, лимфому или амилоидоз.

#### 3. Электромиографические критерии ХВДП (по EFNS/PNS, 2010) [17].

- Достоверный диагноз соответствует по крайней мере одной из следующих характеристик.
  - Увеличение латентности М-ответа при выполнении электромиографии при стимуляции в дистальной точке на 50% и более от верхнего предела нормальных значений в двух нервах (при этом необходимо исключить невропатию срединного нерва на запястье вследствие синдрома карпального канала).
  - Снижение скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам на 30% и более от нижнего предела нормальных значений в двух нервах.

- в) Увеличение латентности F-волны на 20% и более от верхнего предела нормальных значений в двух нервах (или на 50% и более от верхнего предела нормативных значений, если амплитуда негативного пика дистального М-ответа составляет менее 80% от нижнего предела нормальных значений).
- г) Отсутствие F-волн в двух нервах, если при стимуляции этих нервов амплитуды негативного пика дистальных М-ответов составляют 20% и более от нижнего предела нормальных значений + один другой параметр демиелинизации (в любом нерве), удовлетворяющий любому из критериев (а–ж) в одном или более других нервах.
- д) Локальный блок проведения двигательного нерва: снижение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на 50% и более, если негативный пик дистального М-ответа составляет 20% и более от нижнего предела нормальных значений в двух нервах или в одном нерве + один другой параметр демиелинизации (в любом нерве), удовлетворяющий любому из критериев (а–ж) в одном или более других нервах.
- е) Наличие временной дисперсии (увеличение длительности негативного пика М-ответов, полученных при стимуляции в дистальной и более проксимальной точках, более чем на 30%) в двух и более нервах.
- ж) Увеличение длительности дистального М-ответа (интервал между началом первого негативного пика и возвращением к изолинии последнего негативного пика) в одном и более нервах (в срединном —  $\geq 6,6$  мс, в локтевом —  $\geq 6,7$  мс, в малоберцовом —  $\geq 7,6$  мс, в большеберцовом —  $\geq 8,8$  мс) + один другой параметр демиелинизации (в любом нерве), удовлетворяющий любому из критериев (а–ж) в одном или более других нервах.

- 2) Вероятный диагноз: уменьшение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на 30% и более за исключением большеберцового нерва, если негативный пик дистального М-ответа составляет 20% и более от нижнего предела нормальных значений, в двух нервах или в одном нерве + один другой параметр демиелинизации (в любом нерве), удовлетворяющий любому из критериев (а–ж) в одном или более других нервах.

- 3) Возможный диагноз: любая из характеристик (а–ж) достоверного диагноза, обнаруженная только в одном нерве.

#### 4. Диагностические категории ХВДП (по EFNS/PNS 2010 г.) [17].

- Достоверный диагноз ХВДП:
  - клинические критерии (1) (а или б) и (2) с наличием электромиографического критерия (1);
  - критерии вероятной ХВДП + по крайней мере один поддерживающий критерий;
  - критерии возможной ХВДП + по крайней мере два поддерживающих критерия.
- Вероятный диагноз ХВДП:
  - клинические критерии (1) (а или б) и (2) с наличием электромиографического критерия (2);
  - критерии возможной ХВДП + по крайней мере один поддерживающий критерий.

- Возможный диагноз ХВДП:
  - клинические критерии (1) (а или б) и (2) с наличием электромиографического критерия (3).

#### 5. Поддерживающие критерии для ХВДП (по EFNS/PNS 2010 г.) [17]:

- увеличение содержания белка в цереброспинальной жидкости при числе лейкоцитов  $< 10/\text{мм}^3$ ;
- при проведении магнитно-резонансной томографии — накопление гадолиния и/или гипертрофия конского хвоста, пояснично-крестцовых или шейных корешков спинного мозга, или плечевого или пояснично-крестцового сплетения;
- нарушение электрофизиологии сенсорных ответов по крайней мере в одном нерве:
  - амплитуда сенсорного потенциала действия икроножного нерва является нормальной, в то время как амплитуда сенсорного потенциала действия срединного нерва (но необходимо исключить нейропатию срединного нерва на запястье вследствие синдрома карпального канала) или лучевого нерва нарушена;
  - скорость распространения возбуждения —  $< 80\%$  от нижнего предела нормативных значений ( $< 70\%$ , если амплитуда сенсорного потенциала действия  $< 80\%$  от нижнего предела нормальных значений);
  - увеличение латентности соматосенсорных вызванных потенциалов без наличия патологии центральной нервной системы;
- объективное клиническое улучшение в результате иммуномодулирующего лечения;
- при электронной микроскопии биоптатов нерва или при проведении анализа расчесанных нервных волокон (teased fiber analysis) выявляются признаки де- и/или ремиелинизации.

При рассмотрении поддерживающих критериев следует отметить возрастающую роль нейрорадиологических методов в диагностике ХВДП в целом и у детей в частности. Показано, что интратекальный отек и утолщение корешков спинного мозга не коррелируют со степенью тяжести начальных проявлений болезни и тяжестью симптомов, но при повторных исследованиях отмечается четкая зависимость положительных изменений от эффективности терапии [18]. Биопсию нерва у детей следует рекомендовать в качестве диагностической процедуры в исключительных случаях, когда все остальные методы исследования оказались неинформативными.

#### ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтическими мероприятиями первой линии считают внутривенную иммунотерапию с применением стандартного человеческого внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) с содержанием IgG  $> 95\%$ , назначение больших доз глюкокортикоидов или проведение плазмафереза [11, 16, 19]. Необходимо отметить, что после принятия решения о необходимости применения ВВИГ не рекомендуется назначать Пентаглобин (содержание IgG  $< 95\%$ ).

В настоящее время общие рекомендации по лечению ХВДП сводятся к следующему порядку действий [20]:

- шаг 1 — ВВИГ или преднизолон (*per os*);
- шаг 2 — ВВИГ и преднизолон (*per os*), если монотерапия одним из препаратов не имеет адекватной эффективности; глюкокортикоиды также можно вводить внутривенно при каждой процедуре ВВИГ (метилпреднизолон 500–1000 мг);
- шаг 3 — плазмаферез, если два предыдущих подхода неэффективны;

- шаг 4 — ритуксимаб, если имеется резистентность ко всем вышеперечисленным мероприятиям (в педиатрии применяется крайне редко).

В нескольких больших контролируемых исследованиях было показано, что применение ВВИГ, глюкокортикоидов или плазмафереза при ХВДП оказалось одинаково эффективно у 50–70% пациентов при использовании одного из трех видов лечения [21–23]. При этом почти 50% больных, не ответивших на один из этих видов лечения, хорошо отвечали на другой вид терапии, в результате чего суммарно до 80% пациентов отмечали значимое улучшение состояния здоровья [24].

После 2000 г. в большинстве сообщений в качестве терапии первой линии рассматривается назначение ВВИГ, который обычно хорошо переносится детьми. При этом улучшение (в течение 2–12 нед) отмечают, по разным данным, от 50 до 88% пациентов [25–27]. Стандартной считается доза 0,4 г/кг в сут (суммарная доза 2 г/кг), вводимая ежедневно в течение 5 дней [11, 23]. В последующем рекомендуется повторное внутривенное введение иммуноглобулинов каждые 3–4 нед в течение 6 мес. Разделение общей курсовой дозы на 5 дней не является обязательным условием. Имеются сообщения о безопасном введении препарата в суммарной дозе 2 г/кг за 2 или 3 сут. При проведении терапии ВВИГ у детей с ХВДП следует рассматривать приоритетность использования 10% раствора иммуноглобулина, т.к. высокая концентрации позволяет снизить нагрузку объемом и сокращает продолжительность инфузий, что особенно важно в детском возрасте.

До 2000 г. лечение ХВДП у детей чаще начинали с применения глюкокортикоидов (преднизон, преднизолон и др.) [25, 26]. В связи с высокой стоимостью иммуноглобулинов данный вид терапии в качестве первой линии остается актуальным во всех странах. Наиболее распространенные схемы лечения [21, 28]:

- 2 мг/кг в сут на 4–6 нед с последующим снижением дозы в течение 4–6 нед до поддерживающей дозы;
- 1 мг/кг в сут на 4–6 нед с последующим постепенным снижением в течение 3–6 мес.

Некоторые специалисты рекомендуют перед началом перорального приема преднизолона проводить краткий курс пульс-терапии метилпреднизолоном по 15–20 мг/кг в сут в течение 3 дней [25].

При использовании глюкокортикоидов обязательным условием является профилактика возможных побочных эффектов, на что в первую очередь направлено соблюдение диеты с резким ограничением потребления углеводов.

Плазмаферез — инвазивный и относительно затратный по времени метод лечения, при котором всегда есть риск развития нежелательных осложнений, что сводит его использование у детей с ХВДП только к случаям с наличием жизненных показаний. Применяется следующая схема плазмафереза: 3 процедуры 1 раз/нед; курс из 5 сеансов с интервалами 10–14 сут [22, 29]. Последующие процедуры плазмафереза проводят с интервалом 2–4 нед в течение 1 года.

Терапией второй линии при ХВДП является иммуносупрессивное или иммуномодулирующее лечение [30, 31]. Обычно его назначают в случаях неэффективности или невозможности проведения терапии первой линии. Следует учитывать, что при длительном применении ВВИГ и глюкокортикоидов пациенты могут становиться менее чувствительными к лечению, что требует назначения иммуносупрессивной терапии. При развитии побочных эффектов в связи с длительным приемом гормонов или в случае необходимости снижения затрат при использовании ВВИГ также следует рассматривать терапию второй линии. Эффективность препаратов второй линии

при ХВДП была оценена в открытых исследованиях: для циклоспорина — 82%, для циклофосфамида — 75%, для ритуксимаба — 75%, для метотрексата — 70%, для азатиоприна — 65% [31].

Детям с ХВДП из иммуносупрессоров второй линии в основном назначают азатиоприн, циклоспорин А и метотрексат [11]. Доза азатиоприна обычно колеблется от 1 до 2–3 мг/кг в сут, но может достигать 50–150 мг/сут у подростков [32]. Азатиоприн назначают в начальной дозе 1 мг/кг в 1 или 2 приема с последующим увеличением дозы на 0,5 мг/кг каждые 4 нед до достижения максимальной дозы 2,5 мг/кг в сут [15, 25]. Продолжительность приема — до 3 и более лет.

Значительно реже используют циклоспорин А с целевой терапевтической концентрацией в крови 150 нг/мл, чаще всего в комбинации с ВВИГ и глюкокортикоидами [31].

В последнее время стали появляться сообщения об эффективности ритуксимаба при ХВДП. Так, назначение препарата 13 детям с ХВДП, не отвечавшим на стандартные схемы лечения, продемонстрировало многообещающий эффект у 9 из них, при том что у 6 детей до лечения была зафиксирована полная резистентность ко всем видам терапии [33].

## ПРОГНОЗ

ХВДП обычно не представляет угрозы для жизни пациентов. Прогноз болезни у детей в целом лучше, чем у взрослых (в большинстве случаев возможно достижение полной ремиссии). При своевременном и адекватном лечении возможно купирование неврологических симптомов с продолжительной ремиссией заболевания [19, 25]. В редких случаях заболевание приобретает прогрессирующее течение с частыми обострениями, формированием стойкого неврологического дефицита и вторичных ортопедических нарушений.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

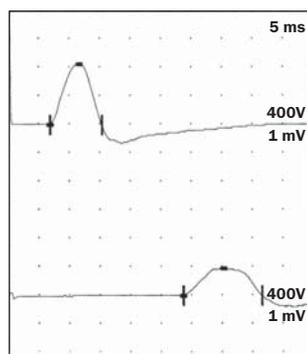
Мальчик, 12 лет.

Жалобы на снижение силы в мышцах верхних и нижних конечностей, нарушение координации при выполнении мелких точных движений.

**Анамнез жизни.** Ребенок от второй физиологически протекавшей беременности, вторых срочных самостоятельных родов. Масса при рождении 4070 г, рост 56 см. Перинатальный период протекал без особенностей. Темпы психомоторного развития соответствовали возрастным нормам. Ребенок привит по возрасту. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные инфекции.

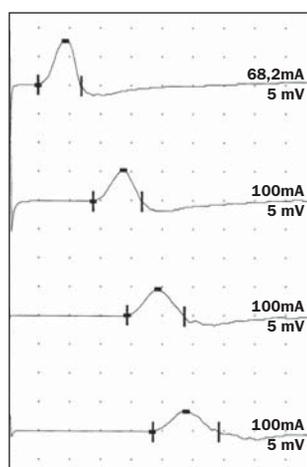
**Анамнез болезни.** Заболел в ночь с 3-го на 4-е января 2007 г., в возрасте 5 лет. Проснувшись, стал жаловаться на слабость и боли в ногах, больше справа. В течение 2 мес слабость в конечностях прогрессировала до развития вялого тетрапареза. Родители обратились в больницу по месту жительства. Мальчик был осмотрен неврологом, обнаружена клиническая картина острого вялого паралича, заподозрен полирадикулоневрит, взята кровь на определение содержания антител к полиовирусам. После обследования и исключения полиомиелита ребенку был поставлен диагноз: «Острая воспалительная полирадикулонейропатия» (синдром Гийена–Барре)». Проведено лечение глюкокортикоидами и ВВИГ, после которого отмечен положительный эффект: сила мышц выросла, ребенок смог самостоятельно ходить. В течение двух последующих лет мальчик регулярно проходил курсы стационарного восстановительного лечения по месту жительства, также получал курсы ноотропной и сосудистой терапии. В неврологическом статусе сохранялись уме-

**Рис. 1.** Увеличение латентного периода дистального М-ответа при исследовании скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам малоберцового нерва (на 68% от верхнего предела нормальных значений)



*Примечание.* Точки стимуляции (сверху вниз): 1) тыл стопы; 2) головка малоберцовой кости. Усиление — 1 мВ на деление, развертка — 5 мс на деление, латентность дистального М-ответа — 7,2 мс.

**Рис. 2.** Снижение скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам срединного нерва (на предплечье — на 48%, на плече — на 26%, на проксимальном участке — на 33% от нижнего предела нормальных значений)



*Примечание.* Точки стимуляции (сверху вниз): 1) запястье; 2) середина локтевой ямки; 3) подмышечная ямка; 4) точка Эрба. Скорость распространения возбуждения рассчитывается между двумя ближайшими точками стимуляции: между 1-й и 2-й — скорость на предплечье; между 2-й и 3-й — скорость на плече; между 3-й и 4-й — скорость на проксимальном участке нерва.

ренное снижение силы в дистальных отделах конечностей, значимое снижение сухожильных рефлексов. На электронной ромиограмме (ЭНМГ) — признаки аксонально-демиелинизирующего поражения нервов верхних и нижних конечностей.

В декабре 2012 г. повторился эпизод выраженной слабости, вялости, нарушения походки. На ЭНМГ обнаружены признаки демиелинизирующего поражения периферических нервов в виде значительного снижения скорости распространения возбуждения. По месту жительства ребенку поставлен диагноз: «Энцефалит неуточненной этиологии, церебеллит». Назначен повторный курс гормональной терапии. Также было проведено несколько сеансов плазмафереза. Состояние ребенка вновь значительно улучшилось, однако полного восстановления не наблюдалось: сохранялась слабость дистальных мышц, при ходьбе отмечался негрубый ступпаж. В 2013 г. госпитализирован в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии с очередным (третьим) обострением. После комплексного обследования поставлен диагноз: «Демиелинизирующая полиневропатия». Проведено лечение ВВИГ из расчета 2 г/кг массы тела на курс. Состояние ребенка практически нормализовалось, сохранялась неловкость при ходьбе и точных целенаправленных движениях. Рекомендовано ежеквартальное введение ВВИГ с целью поддержки ремиссии.

В течение 2014 г. мальчик дважды поступал в отделение психоневрологии и психосоматической патологии Научного центра здоровья детей (Москва). На основании данных анамнеза, характера течения болезни

и данных обследования в диагноз было внесено принципиально важное уточнение: «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия». Оно объяснило характер течения заболевания, что позволило сформулировать четкие рекомендации по лечению ребенка. Диагноз был установлен в соответствии с критериями EFNS/PNS [17].

**При осмотре в отделении.** Ребенок нормостенического телосложения. Окружность головы 54 см. Общемозговой симптоматики и менингеальных симптомов нет. Эмоционально лабилен, напряжен, тревожен. В контакт вступает охотно. В пространстве и времени ориентирован. Сон не нарушен. Навыки самообслуживания сформированы соответственно возрасту. Речь фразовая, словарный запас бытовой. Изменений со стороны черепных нервов не обнаружено.

Объем активных и пассивных движений полный. Мышечный тонус снижен в руках и ногах. Сила снижена в дистальных отделах конечностей, больше в ногах (в руках — 4–5 баллов, в ногах — 4 балла). При физической нагрузке отмечается тремор пальцев. Сухожильные рефлексы с рук умеренной живости, симметричные, с ног — отсутствуют. Брюшные рефлексы вызываются, S = D. Походка устойчивая, атаксии нет. Подъем и спуск по лестнице не затруднен, без утомления может сделать 10 приседаний. Двигательные навыки развиты по возрасту, но мелкая моторика несколько нарушена. Поверхностная чувствительность не нарушена, гипо- и гиперстезий верхних и нижних конечностей нет. Координаторные пробы: пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, при проведении колено-пяточной пробы — крупноразмашистый тремор. В позе Ромберга устойчив. Тазовые функции не нарушены.

При выполнении ЭНМГ обнаружены признаки демиелинизирующего поражения периферических нервов ног и в меньшей степени рук. Отмечается вовлечение как двигательных, так и чувствительных волокон исследованных периферических нервов.

В отделении проводилось лечение ВВИГ из расчета 2 г/кг массы тела на курс с целью поддержания медикаментозной ремиссии.

Далее представлены результаты ЭНМГ, полностью соответствующие критериям достоверного диагноза ХВДП согласно рекомендациям EFNS/PNS 2010 г. (рис. 1–5).

Обращает на себя внимание, что на фоне лечения сформировалась клинко-электромиографическая диссоциация, т.е. несоответствие данных клинического осмотра (минимальная неврологическая симптоматика) результатам ЭНМГ (признаки выраженного демиелинизирующего поражения периферических нервов ног и рук).

С учетом высокой эффективности лечения с использованием ВВИГ (ребенок достиг клинической ремиссии, отсутствуют обострения заболевания в течение года), но при этом сохраняющихся признаков негрубо выраженного неврологического дефицита было принято решение о продолжении применения ВВИГ в поддерживающей дозе 1 г/кг массы тела на курс каждые 3 мес в течение 1 года.

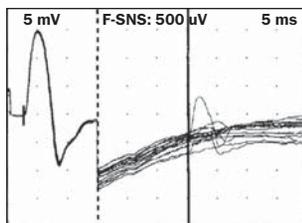
## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мальчик, 4 года 9 мес.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений. Роды в срок, самостоятельные, без патологии. Двигательное и психическое развитие без задержки.

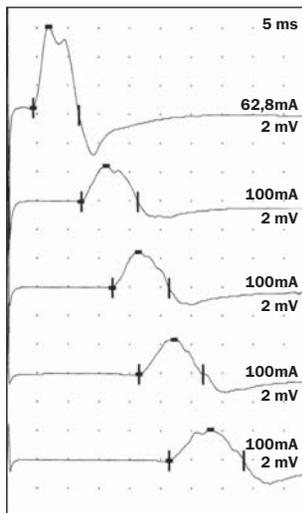
**Анамнез болезни.** В возрасте 3 лет 3 мес, через 2 нед после эпизода острой респираторной инфекции, начала постепенно развиваться мышечная слабость. Ребенок

**Рис. 3.** Увеличение латентного периода и снижение представленности F-волны



*Примечание.* Увеличение латентности F-волны на 34% от верхнего предела нормальных значений при исследовании срединного нерва. Определяется значительное снижение представленности F-волн: из 20 стимулов F-волна регистрируется только в 4 случаях (80% блоков). Усиление для М-ответа — 5 мВ на деление, усиление для F-волны — 0,5 мВ на деление, развертка — 5 мс на деление, минимальная латентность F-волны — 30,7 мс.

**Рис. 4.** Локальный блок проведения при исследовании скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам локтевого нерва



*Примечание.* Отмечается снижение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа (ниже локтя) относительно дистального (запястье) на 55,4%. Точки стимуляции (сверху вниз): 1) запястье, 2) ниже локтя, 3) выше локтя, 4) подмышечная ямка, 5) точка Эрба. Усиление — 2 мВ на деление, развертка — 5 мс на деление. Линии 1–5: амплитуда М-ответа при стимуляции запястья — 5,6 мВ, ниже локтя — 2,5 мВ, выше локтя — 2,5 мВ, в подмышечной ямке — 2,5 мВ, в точке Эрба — 2,3 мВ.

стал неуклюжим, часто падал, быстро уставал. По назначению педиатра проведена терапия ноотропными, метаболическими препаратами и витаминами, без видимого эффекта. Двигательные нарушения постепенно прогрессировали: усилилась слабость, появились нарушения координации, ребенок перестал ходить самостоятельно. В возрасте 3 лет 6 мес для уточнения диагноза и плана лечения поступил в отделение психоневрологии и психосоматической патологии Научного центра здоровья детей.

**При осмотре в отделении.** Ребенок нормостенического телосложения. При осмотре врачом плачет. Контакт формальный, инструкции выполняет в пределах обихода. Общемозговой симптоматики и менингеальных симптомов нет. Эмоционально лабилен, напряжен, тревожен. Навыки самообслуживания сформированы соответственно возрасту. Нарушения функции черепных нервов не обнаружено.

Мышечный тонус диффузно снижен. Сила мышц в руках снижена до 4 баллов, в ногах — небольшое снижение до 3–4 баллов в разных группах мышц. Ребенку тяжело подниматься из положения сидя и лежа. Сухожильные рефлексы не вызываются. Пациент не может ходить самостоятельно, только с поддержкой за две руки. Двигательная активность снижена. Оценить нарушения чувствительности сложно из-за негативной реакции ребенка на осмотр.

Проведена ЭНМГ, которая показала снижение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам рук и ног (срединный нерв — 16 м/с, малоберцовый нерв — 15 м/с, большеберцовый нерв — 11 м/с). Обнаружены бло-

ки проведения во всех тестированных нервах, признаки временной дисперсии М-ответа при стимуляции большеберцового нерва. F-волну невозможно было определить ни с одного нерва ноги или руки. Аналогичные изменения по демиелинизирующему типу выявлены и в чувствительных нервах. На основании данных анамнеза, клинической картины и данных ЭНМГ установлен диагноз ХВДП.

Назначено лечение ВВИГ в суммарной дозе 2,0 г/кг массы тела за 5 сут (по 0,4 г/кг № 5 ежедневно). Отмечено значимое улучшение состояния пациента. В связи с неполным купированием неврологических симптомов назначен курс преднизолона из расчета 1,0 мг/кг массы тела с постепенным медленным снижением дозы по достижении эффекта. Поддерживающее лечение преднизолоном продолжалось в течение 1 года.

Клиническая ремиссия зарегистрирована через 6 мес после инициации терапии, хотя поражение периферических нервов по демиелинизирующему типу сохранялось при повторной ЭНМГ через 6 мес и через 1 год.

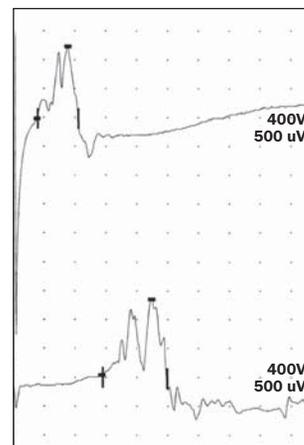
Для поддержания ремиссии в последующем еще трижды были проведены курсы введения ВВИГ в суммарной дозе 1,0 г/кг массы тела с частотой 1 раз в 3 мес.

В возрасте 4 лет 9 мес при клиническом осмотре не было установлено признаков поражения периферических нервов, а по данным ЭНМГ нормализовались скорость распространения возбуждения, параметры М-ответов и потенциалов действия чувствительных нервов, т.е. достигнута клинко-нейрофизиологическая ремиссия. Необходимость в продолжении лечения отсутствовала.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение ХВДП у детей — сложная задача. Для минимизации ошибок в выявлении заболевания необходимо неукоснительное следование международным диагностическим критериям [17]. При инициации лечения необходимо помнить, что применение ВВИГ является высокоэффективным патогенетическим средством терапии с меньшим числом побочных эффектов, чем лечение глюкокортикоидами. Терапию ВВИГ следует назначать в исходно адекватных дозах (2 г/кг массы тела на курс, оптимально — по 0,4 г/кг ежедневно в течение 5 сут). По достижении ремиссии необходимо проведение регулярных повторных курсов в течение как минимум одного года в поддерживающей дозе (1–2 г/кг массы тела на курс). При назначении гормонов лечение должно начинаться с высоких стартовых доз (1,0–2,0 мг/кг массы тела ребенка). По достижении клинического эффекта

**Рис. 5.** Временная дисперсия



*Примечание.* Отмечается увеличение длительности и изменение формы (псевдополифазия) негативного пика М-ответов при стимуляции в дистальной и более проксимальной точках на 55,6%. Усиление — 0,5 мВ на деление, развертка — 10 мс на деление. Длительность негативного пика М-ответа (сверху вниз) при стимуляции у медиальной лодыжки большеберцовой кости — 13,3 мс, в подколенной ямке — 20,7 мс.

переход на поддерживающую дозу необходимо осуществлять постепенно, а поддерживающее лечение проводить длительно во избежание быстрого развития обострения болезни. При адекватном лечении возможно полное нивелирование симптомов поражения периферических

нервов и сохранение длительной ремиссии заболевания, независимо от того, что у отдельных детей по данным ЭНМГ длительное время может регистрироваться снижение скорости распространения возбуждения (т.н. клинико-электромиографическая диссоциация).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Октафарма».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P., Mohamed A., Spring P., Khurana V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann. Neurol.* 1999; 46 (6): 910–913.
2. Connolly A.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Childhood Pediatr. Neurol.* 2001; 24: 177–182.
3. Nevo Y. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 1998; 2 (4): 169–177.
4. Markowitz J.A., Jeste S.S., Kang P.B. Child neurology: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children. *Neurology.* 2008; 71 (23): 74–78.
5. Hahn A.F., Hartung H-P., Dyck P.J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: *Peripheral neuropathy*. 4th ed. P.J. Dyck, P.K. Tomas (eds). Philadelphia: Elsevier/Saunders. 2005. P. 2221–2253.
6. Harvey G.K., Pollard J.D., Schindhelm K., Antony J. Chronic experimental allergic neuritis. An electrophysiological and histological study in the rabbit. *J. Neurol. Sci.* 1987; 81 (2–3): 215–225.
7. Korinthenberg R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. *Neuropediatrics.* 1999; 30 (4): 190–196.
8. Jo H.Y., Park M.G., Kim D.S., Nam S.O., Park K.H. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: characterized by subacute, predominantly motor dominant polyneuropathy with a favorable response to the treatment. *Acta Neurol. Scand.* 2010; 121 (5): 342–347.
9. Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Никитин С.С. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей. *Нервно-мышечные болезни.* 2012; 2: 40–51.
10. Luan X., Zhen R., Chen B., Yuan Y. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with nonuniform pathologic features. *Pediatr. Neurol.* 2010; 43 (2): 103–109.
11. McMillan Y.J., Tarras B.T., Kang P.B. Autoimmune neuromuscular disorders in childhood. Current treatment options in *Neurology.* 2011; 13: 590–607.
12. Никитин С.С., Куренков А.Л. Особенности острой воспалительной и хронической демиелинизирующих полинейропатий у детей. В кн.: Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. Т. 2. Под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко, С.С. Никитина, Н.Н. Спирина. М.: Здоровье человека. 2014. С. 63–75.
13. Simmons Z., Wald J.J., Albers J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve.* 1997; 20 (8): 1008–1015.
14. Simmons Z., Wald J.J., Albers J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. *Muscle Nerve.* 1997; 20 (12): 1569–1575.
15. Rabie M., Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009; 13 (3): 209–218.
16. Nobile-Orazio E., Gallia F., Judica E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and related disorders. In: *Neuromuscular disorders in clinical practice*. B. Katirji, H.J. Kaminski, R.L. Ruff (eds.). New York: Springer. 2014. P. 605–632.
17. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15 (1): 1–9.
18. Rossi D.P., Doria Lamba L., Pistorio A., Pedemonte M., Vene-selli E., Rossi A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of childhood: clinical and neuroradiological findings. *Neuroradiology.* 2013; 55 (10): 1233–1239.
19. McMillan H.J., Kang P.B., Jones H.R., Darras B.T. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul. Disord.* 2013; 23 (2): 103–111.
20. Bansal V.K., Meriggioli M.N. Immunotherapy in the treatment autoimmune neuromuscular disease. In: *Neuromuscular disorders in clinical practice*. B. Katirji, H.J. Kaminski, R.L. Ruff (eds.). New York: Springer. 2014. P. 341–362.
21. Hughes R.A., Mehndiratta M.M. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 8: CD002062.
22. Mehndiratta M.M., Hughes R.A. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD003906.
23. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M., de Haan R., van Schaik I.N. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2013; 12: CD001797.
24. Cocito D., Paolasso I., Antonini G., Benedetti L., Briani C., Comi C., Fazio R., Jann S., Mata S., Mazzeo A., Sabatelli M., Nobile-Orazio E. A nationwide retrospective analysis of the effect immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 289–294.
25. Rossignol E., D'Anjou G., Lapointe N., Haddad E., Vanasse M. Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatr. Neurol.* 2007; 36 (2): 88–94.
26. Sladky J.T. What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin? *Muscle Nerve.* 2008; 38 (6): 1638–1643.
27. Ware T.L., Kornberg A.J., Rodriguez-Casero M.V., Ryan M.M. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an overview of 10 cases in the modern era. *J. Child Neurol.* 2014; 29 (1): 43–48.
28. Dyck P.J., O'Brien P.C., Oviatt K.F., Dinapoli R.P., Daube J.R., Bartleson J.D., Mokri B., Swift T., Low P.A., Windebank A.J. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann. Neurol.* 1982; 11 (2): 136–141.
29. Ryan M.M., Grattan-Smith P.K., Procopis P.G., Morgan G., Ouvrier R.A. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. *Neuromuscul. Dis.* 2000; 10: 298–406.
30. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2004; 4: CD003280.
31. Mahdi-Rogers M., Swan A.V., van Doorn P.A., Hughes R.A. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2010; 11: CD003280.
32. Dyck P.J., O'Brien P., Swanson C., Low P., Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 1985; 35 (8): 1173–1176.
33. Benedetti L., Briani C., Franciotta D., Fazio R., Paolasso I., Comi C., Luigetti M., Sabatelli M., Giannini F., Mancardi G.L., Schenone A., Nobile-Orazio E., Cocito D. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011; 82 (3): 306–308.

**ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ ЛЕКЦИИ**

Выберите один или несколько правильных ответов.

**1. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия — это заболевание, в основе которого лежит:**

- 1) генетически обусловленное нарушение процессов обмена веществ;
- 2) повреждение мотонейронов передних рогов спинного мозга;
- 3) первичное поражение мышечной ткани;
- 4) системное поражение соединительной ткани;
- 5) повреждение периферических нервов.

**2. Симптомами хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии могут быть:**

- 1) двигательные нарушения;
- 2) когнитивные и коммуникативные дисфункции;
- 3) нарушение речи и задержка психоречевого развития;
- 4) чувствительные нарушения;
- 5) различные сочетания вышеперечисленных симптомов.

**3. Наиболее распространенная форма хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии:**

- 1) симметричная проксимальная и дистальная слабость рук и ног в сочетании с чувствительными нарушениями;
- 2) дистальная демиелинизирующая симметричная полинейропатия;
- 3) асимметричная мультифокальная демиелинизирующая сенсорная и моторная нейропатия;
- 4) фокальная нейропатия;
- 5) чисто моторная форма;
- 6) чисто сенсорная форма.

**4. Для диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии используют:**

- 1) клинические данные;
- 2) электромиографические параметры;
- 3) исследование цереброспинальной жидкости;
- 4) магнитно-резонансную томографию корешков и сплетений спинного мозга;
- 5) все перечисленное.

**5. Терапевтическим мероприятием первой линии при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей считают:**

- 1) внутривенную иммунотерапию с применением иммуноглобулина человеческого стандартного;
- 2) иммуносупрессивное или иммуномодулирующее лечение;
- 3) назначение больших доз глюкокортикоидов;
- 4) антиэпилептическую терапию.

**6. Наиболее эффективным лечением при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей является:**

- 1) внутривенная иммунотерапия с применением иммуноглобулина человеческого стандартного;

- 2) назначение больших доз глюкокортикоидов;
- 3) плазмаферез;
- 4) все перечисленное.

**7. Стандартной дозой при внутривенной иммунотерапии человеческим иммуноглобулином является:**

- 1) 0,4 г/кг в сут, вводимая ежедневно, в течение 3 дней;
- 2) 0,2 г/кг в сут (суммарная доза 1 г/кг), вводимая ежедневно, в течение 5 дней;
- 3) 0,4 г/кг в сут (суммарная доза 2 г/кг), вводимая ежедневно, в течение 5 дней;
- 4) 1 мг/кг в сут, вводимая ежедневно, в течение 30 дней.

**8. Обязательным элементом лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей является:**

- 1) аппаратная физиотерапия;
- 2) функциональная терапия (массаж, ЛФК и т.д.);
- 3) медикаментозная терапия метаболитическими препаратами;
- 4) иммуносупрессивное или иммуномодулирующее лечение;
- 5) ничего из перечисленного.

**9. Чаще других из иммуносупрессивного лечения при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей назначают:**

- 1) циклоспорин;
- 2) циклофосфамид;
- 3) ритуксимаб;
- 4) азатиоприн;
- 5) метотрексат.

**10. При своевременном и адекватном лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей обычно можно достигнуть:**

- 1) прогрессирования течения заболевания;
- 2) полной ремиссии заболевания;
- 3) появления частых рецидивов;
- 4) формирования стойкого неврологического дефицита;
- 5) развития вторичных ортопедических нарушений.

2	10
4	9
5	8
3	7
4	6
1, 3	5
5	4
1	3
1, 4	2
5	1
<b>Правильные ответы</b>	<b>Вопрос</b>

**ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**