

О.В. Быкова, А.Н. Платонова, Н.Н. Шатилова, А.В. Аникин, Л.М. Кузенкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинически изолированный синдром у детей и подростков — факторы риска рассеянного склероза и перспективы применения внутримышечного интерферона бета-1а

Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник психоневрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 143-04-09

Статья поступила: 15.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Клинически изолированным синдромом называют первый демиелинизирующий эпизод в структуре рассеянного склероза, то есть клинический дебют заболевания, требующий обширного дифференциально-диагностического поиска и определения долгосрочной терапевтической тактики. Известно, что опыт назначения взрослым больным интерферонов бета именно на этом, максимально раннем этапе заболевания, приводит к значительному улучшению отдаленного прогноза инвалидизации. В то же время перспективные методики раннего начала иммуномодулирующей терапии пока не нашли достаточного распространения у детей и подростков с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, дети, подростки, интерферон бета.

Рассеянный склероз — это хроническое, воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, приводящее со временем к стойкой неврологической инвалидизации, наиболее распространенное среди лиц молодого возраста (20–40 лет), однако в 10% случаев встречающееся в педиатрической популяции. Диагноз клинически достоверного рассеянного склероза (РС) предполагает наличие, как минимум, двух клинических эпизодов возникновения отрицательной неврологической симптоматики, вызванных очагами демиелинизации в центральной нервной системе (ЦНС), и разделенных между собой как анатомически, так

и во времени. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга позволяет выявить очаги демиелинизирующего характера и, как правило, способствует верификации диагноза. Наличие у пациента с однократным демиелинизирующим эпизодом (клинически изолированным синдромом) в виде оптического неврита, симптомов поражения спинного мозга (за исключением поперечного миелита), ствола мозга и/или мозжечка и наличие на МРТ демиелинизирующих очагов, ассоциируется с высоким риском клинически достоверного РС [1]. Термин «клинически изолированный синдром» используется для обозначения первого эпизода отрицатель-

O.V. Bykova, A.N. Platonova, N.N. Shatilova, A.V. Anikin, L.M. Kuzenkova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Clinically isolated syndrome in children and adolescents — risk factors for multiple sclerosis and prospects of using intramuscular interferon β 1a

The first demyelinating episode in the structure of multiple sclerosis is called clinically isolated syndrome, that is the clinical debut of the disease requiring an extensive differential diagnostic search and identification of long-term therapeutic tactics. It is well-known that experience of prescribing interferon β to adult patients at this earliest stage in the disease results in a substantially improved long-term disability prognosis. At the same time, promising techniques for an early launch of the biologic response modifier therapy have not yet found sufficient application in children and adolescents with multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, children, adolescents, interferon β .



ной неврологической симптоматики, продолжительностью не менее 24 часов, со стороны одного или более очагов демиелинизирующего генеза в ЦНС. Он используется специалистами для определения демиелинизирующего процесса, локализованного во времени, который, однако, может быть распространен в «месте», то есть, в ЦНС. В зависимости от количества очагов в ЦНС, представленных неврологической симптоматикой клинически, эпизод может быть монофокальным или мультифокальным.

♦ **Монофокальный эпизод** проявляется одним неврологическим знаком или симптомом (например, оптическим невритом) и клинически характеризует один патологический очаг в ЦНС.

♦ **Мультифокальный эпизод** проявляется более чем одним неврологическим знаком или симптомом (например, сочетанием оптического неврита с гемипарезом) и клинически характеризует несколько патологических очагов в ЦНС.

Пациент, перенесший клинически изолированный синдром, может развить или не развить клинически достоверный РС, то есть проявления демиелинизации «в месте» могут получить или не получить развитие «во времени». Таким образом, основной проблемой и задачей специалиста является раннее выявление степени риска возникновения повторного демиелинизирующего эпизода в каждом конкретном клиническом случае. С этой целью из года в год разрабатываются и совершенствуются критерии ранней диагностики РС [2].

♦ **Высокий риск:** если при клинически изолированном синдроме при проведении МРТ выявляют очаги, сходные с очагами демиелинизации при рассеянном склерозе, то пациент имеет высокий риск повторного эпизода и постановки диагноза клинически достоверного РС в течение ближайших нескольких лет.

♦ **Низкий риск:** если при клинически изолированном синдроме не обнаруживаются очаговых изменений на МРТ, можно говорить о низком риске формирования клинически достоверного РС в последующие годы [3].

У взрослых больных обнаружение нескольких (трех или более) гиперинтенсивных очагов в ЦНС на T2 взвешенных изображениях МРТ является высокочувствительным предиктором (> 80%) последующего формирования клинически достоверного рассеянного склероза в течение последующих 7–10 лет, особенно, если один из очагов расположен в перивентрикулярной области [2]. Диагностические критерии РС, предложенные Ch. Poser [4] и J. McDonald [5], и традиционно использовавшиеся в мире, на практике оказались наиболее применимы к возрастной категории пациентов старше 10 лет. Тем не менее, прогностическая значимость данных первой МРТ при клинически изолированном синдроме оставалась недостаточно понятной ни у детей, ни у взрослых.

С целью раннего определения перспектив развития повторного демиелинизирующего эпизода у больных с клинически изолированным синдромом был разработан ряд прогностических критериев, основывающихся, как правило, на данных первой МРТ. Наиболее широко на сегодняшний день в мире используются прогностические критерии высокого риска развития клинически достоверного РС, разработанные Fr. Barkhof [6], включающие как минимум:

- один очаг, активно накапливающий контраст на основе гадолиния на T1 взвешенных изображениях или, как минимум, 9 гиперинтенсивных очагов на T2 взвешенных изображениях;
- три очага перивентрикулярной локализации;
- один очаг юкстакортикальной локализации;
- один очаг инфратенториальной локализации.

Длительное применение критериев Barkhof в клинической практике показало, что наличие как минимум трех позиций из вышеперечисленных на МРТ при клинически изоли-

рованном синдроме характеризует высокую вероятность развития клинически достоверного рассеянного склероза с 92%-й чувствительностью у взрослых пациентов.

Специально для педиатрической практики группой специалистов в области детского рассеянного склероза KIDMUS (Kids with Multiple Sclerosis), критерии Barkhof были дополнены следующими позициями [7]:

- наличие очагов, перпендикулярных мозолистому телу (т.н. «пальцев Дюсона»);
- наличие четко очерченных очагов на МРТ, отделенных от окружающего вещества мозга резким повышением интенсивности T2-взвешенного сигнала в зоне очага.

Опыт использования данных критериев продемонстрировал повышение чувствительности прогноза развития достоверного РС до 96%. Тем не менее, как критерии Barkhof, так и критерии KIDMUS оказались несостоятельными при оценке пациентов, младше 10 лет. Известно, что именно в этой возрастной группе клинически изолированный синдром часто бывает полисимптомным и может сопровождаться симптомами энцефалопатии, эпилептическими пароксизмами, имитируя энцефалиты и острые энцефаломиелиты, кстати, наиболее распространенные именно в этой возрастной популяции. Именно поэтому рядом авторов было выдвинуто предположение о необходимости разработки дополнительных критериев прогноза достоверного РС для детей младше 10 лет [8]:

- очаги, перпендикулярные мозолистому телу, другие четко очерченные очаги и очаги небольшого диаметра на МРТ при первом демиелинизирующем эпизоде были выявлены достоверно чаще у детей, развернувших в последствие картину достоверного РС;
- очаги диаметром более 2 см в базальных ганглиях и в таламических областях были выявлены на МРТ при клинически изолированном синдроме достоверно реже у детей с последующим достоверным РС, однако статистическая достоверность этих различий соблюдалась только для возрастной группы пациентов старше 10 лет.

Необходимость раннего установления степени риска развития клинически достоверного РС обусловлена не только прогностическим интересом. В нескольких крупных популяционных исследованиях было достоверно установлено, что иммуномодулирующее лечение, начатое на этапе клинически изолированного синдрома, значительно увеличивает временной интервал до наступления повторного демиелинизирующего эпизода у пациентов с высоким риском клинически достоверного РС, таким образом отсрочивая распространение демиелинизирующего процесса «во времени» [9]. При возникновении первого демиелинизирующего эпизода у ребенка или подростка важно максимально быстро установить вероятность формирования хронического демиелинизирующего процесса, так как высокая нейрональная пластичность, характерная для этого возраста, способна обеспечить «драматически» высокий эффект иммуномодулирующей терапии.

Одним из первых исследований, проведенных в этой области, было исследование **CHAMPS** (превентивное лечение пациентов с высоким риском РС препаратом интерферона бета-1а (Авонекс). Оно было организовано в 1996 г. с целью ответить на два основных вопроса [10]:

- 1) может ли применение препарата интерферона бета-1а для внутримышечного введения (Авонекс) после клинически изолированного синдрома достоверно отсрочить наступление повторного демиелинизирующего эпизода (который будет являться достоверным критерием РС)?
- 2) будет ли данное лечение иметь эффект в отношении очагов ЦНС, выявляемых с помощью МРТ?

Все пациенты, отобранные для участия в исследовании (около 360 взрослых больных из 50 медицинских центров



АВОНЕКС®
(интерферон бета-1а)

Препарат первого выбора для длительной защиты от прогрессирования РС

Высокая эффективность с первого эпизода неврологических нарушений

- ▶ Замедление появления развернутой клинической картины рассеянного склероза при назначении сразу после первой клинической атаки

Надёжная защита, с которой пациенту комфортно жить

- ▶ Удобная схема применения (1 раз в неделю)
- ▶ Хорошая переносимость
- ▶ Отличное соблюдение назначений врача

Надёжная и длительная защита благодаря низкой иммуногенности

- ▶ Самая низкая частота появления нейтрализующих антител среди всех интерферонов

Надёжная защита, подтверждённая результатами клинических исследований

- ▶ Достоверная эффективность по параметрам активности и прогрессирования рассеянного склероза



ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
ул. Шаболовка, 10, корп. 2, 119049,
Москва, т.: (495) 933 5511, 502 1626,
ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

Информация для специалистов
здравоохранения.
Препарат зарегистрирован
МЗ РФ П № 016250/01 от 11.04.2008 г.
Имеются противопоказания.
Полная информация в инструкции по
применению.

NYCOMED



США и Канады), имели единичный клинический демиелинизирующий эпизод в анамнезе и множественные, клинически бессимптомные очаги на МР-томограммах ЦНС, свидетельствовавшие о высоком риске наступления повторного демиелинизирующего эпизода.

Результаты исследования CHAMPS убедительно доказали, что применение внутримышечного интерферона бета-1а в дозе 30 мкг еженедельно у пациентов с клинически изолированным синдромом и высоким риском развития РС снижает риск развития клинически достоверного рассеянного склероза на 66% ($p = 0,002$). Более того, динамическое исследование МРТ у этих пациентов подтвердило способность внутримышечного интерферона бета-1а достоверно уменьшать объем очагового поражения ЦНС и предотвращать появление новых очагов демиелинизации.

Показатели эффективности иммуномодулирующего лечения у больных с клинически изолированным синдромом оказались даже более значимыми, чем данные, полученные ранее при применении внутримышечного интерферона бета-1а у пациентов с клинически достоверным ремиттирующим РС. В крупных контролируемых рандомизированных исследованиях показано, что применение препарата интерферона бета-1а при ремиттирующем рассеянном склерозе позволяет на 37% уменьшить скорость прогрессирования болезни по сравнению с плацебо, на 32% снизить количество обострений, на 89% уменьшить количество очагов демиелинизации, активно накапливающих контраст, на 68% уменьшить количество Т1 гипоинтенсивных очагов на МРТ, а также на 47% компенсировать когнитивные нарушения у взрослых больных [11].

На основании результатов исследования CHAMPS, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) утвердило клинически изолированный синдром с высоким риском развития клинически достоверного РС в ряду показаний для применения интерферона бета-1а.

Опыт использования препарата Авонекс в лечении РС у детей и подростков насчитывает уже около 10 лет. Еще в 2001 г. в США было проведено ретроспективное исследование с помощью стандартного опросного листа для выявления опыта лечения РС интерфероном бета-1а у детей и подростков. Продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость терапии рассеянного склероза этим препаратом у 33 пациентов в возрасте от 8 до 15 лет с ремиттирующим РС. Длительность

лечения составляла от 5 до 36 мес (в среднем 17 мес). Согласно полученным результатам как вышеупомянутого, так и ряда других исследований, эффективность и безопасность иммуномодулирующей терапии внутримышечным интерфероном бета-1а у детей и подростков оказались сравнимыми с таковыми у взрослых больных, что позволило Европейскому медицинскому агентству (EMA) включить его в группу иммуномодулирующих препаратов, одобренных к применению с 12 лет [2].

Отечественный опыт применения внутримышечного интерферона бета-1а в детской неврологической практике пока весьма скромнен. Однако уже первые исследования, проведенные в России с участием педиатрических больных, показали снижение инвалидизации на 39,35% по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) и редукцию средней частоты обострений на 25,79% у детей и подростков с ремиттирующим РС на фоне иммуномодулирующей терапии. Интересные результаты были получены при проведении сравнительного анализа данных МРТ во взрослой и педиатрической терапевтических подгруппах, получавших препарат в одинаковом режиме дозирования [12].

При относительно равном исходном уровне инвалидизации у всех пациентов с РС все показатели активности и объема очагового поражения на МРТ головного мозга, объем мозга, объем желудочков, количество и объем очагов на Т2 взвешенных изображениях, количество очагов, активно накапливающих контрастное вещество, у детей и подростков с рассеянным склерозом было достоверно выше, чем у взрослых больных. Это подтвердило наличие у больных педиатрическим РС феномена «клинико-томографической диссоциации», связанного, по-видимому, как с более высокой нейрональной пластичностью, характерной для раннего возраста, так и с преобладанием на ранних этапах болезни процесса иммунного воспаления над процессом дегенерации [13].

Вышеуказанные особенности педиатрической популяции больных рассеянным склерозом обуславливают максимальную прогнозируемую эффективность препаратов для иммуномодулирующего лечения не только при достижении клинически достоверного РС, но и на этапе клинически изолированного синдрома. Более того, высокие показатели клинической эффективности в сочетании с хорошей переносимостью лечения делают педиатрическую когорту пациентов наиболее перспективной для раннего применения иммуномодулирующих препаратов, задерживающих развитие неврологической инвалидизации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tintore M., Rovira A., Martinez M. et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis // *Am. J. Neuroradiol.* — 2000; 21: 702–706.
2. Frohman E.M., Goodin D.S., Calabresi P.A. et al. The utility of MRI in suspected MS // *Neurology.* — 2003; 61: 602–611.
3. Confavreux C., Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* — 2006; 129(3): 606–16.
4. Poser C.M., Pay D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // *Ann. Neurol.* — 1983; 13: 227–31.
5. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel of the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann. Neuro.* — 2001; 50: 121–27.
6. Barkhof F., Polman C., Hohlfeld R. et al. The role of magnetic resonance imaging in diagnosis of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis: clinical challenges and controversies.* — London — New York: Martin Dunitz, 1997; 350: 43–64.
7. Renoux C., Vukusic S., Mikaeloff Y. et al. Childhood onset multiple sclerosis (the KIDMUS study): course and prognosis as compared to adult onset multiple sclerosis. for the

KIDMUS Study Group EDMUS at ECTRIMS, 2006. — Madrid, Spain.

8. Pinhas-Hamiel O., Barak Y., Sierher I. et al. Juvenile multiple sclerosis: clinical features and prognostic characteristics // *J. Pediatr.* — 1998; 132: 735–737.
9. Pinhas-Hamiel O., Sarova-Pinhas I., Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: Clinical features and management // *Paediatr. Drugs.* — 2001; 3 (5): 329–336.
10. Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H. et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 343 (13): 898–904.
11. Waubant E., Hietpas J., Stewart T. et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated // *Neuropediatrics.* — 2001; 32 (4): 211–3.
12. Bykova O.V., Maslova O.I., Guseva M.R. et al. Multiple sclerosis in children and adolescents: the history of investigation and contemporary experience of immune modulating treatment // *Zh. Nevrol. Psihiatrii (in Russian).* — 2004; 4: 4–10.
13. Simone I.L., Carrara D., Tortorella C. et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms // *Neurology.* — 2002; 59 (12): 1922–8.