

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н. Н., Штумльман Д. Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей в 2-х томах. – М.: «Медицина», 2005. – 1265 с.
2. Зеньков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1991. — 639 с.
3. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. Эпилепсия // Атлас электроклинической диагностики. – М.: Альварес Паблиндинг, 2004. – 440 с.
4. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. – М.: АртСервис Лтд, 2011. – 680 с.
5. Коновалова А. Н., Скворцова В. И., Гехт А. Б. Неврология: Национальное руководство / Под ред. Е. И. Гусева. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 1040 с.
6. Luders H., Noachtar S., eds. Atlas and classification of electroencephalography. – Philadelphia: WB Saunders, 2000. – 287 с.
7. Parchi P., Giese A., Capellari S., Brown P., Schulz-Schaeffer W., Windl O., Zerr I., Budka H., Kopp N., Piccardo P., Poser S., Rojiani A., Streichemberger N., Julien J., Vital C., Ghetti B., Gambetti P., Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects // An. Neurol. – 1999. – V. 46. – P. 224.
8. Will R. G., Zeidler M., Stewart G. E., Macleod M. A., Ironside J. W., Cousens S. N., Mackenzie J., Estibeiro K., Green A. J., Knight R. S. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease // An. neurol. – 2000. – V. 47. – P. 575–587.

Поступила 30.10.2012

Д. В. ЛЁСИК, О. К. АТАЯНЦ, И. С. БАХТИН, Т. В. ЗАВАЛИХИНА

СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Отделение неврологии и ревматологии ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК, Россия, 350007, г. Краснодар, пл. Победы, 1, тел. 8 (861) 268-53-82. E-mail: kkdkb@mail.ru

В данной статье представлено клиническое наблюдение случая рассеянного склероза с ревматоидным артритом у подростка. Описаны характер клинического течения и вопросы терапии сочетанного патологического процесса. Цель авторов – поделиться опытом наблюдения и лечения таких достаточно редких в педиатрической практике заболеваний, возникших у одного ребенка.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дети, ювенильный артрит.

D. V. LESIK, O. K. ATAYANTS, I. S. BACHTIN, T. V. ZAVALICHINA

CLINICAL OBSERVATION: THE CASE OF COMBINED THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS AND JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

State budget health care institution «Children's regional clinical hospital»
Ministry of health of the Krasnodar region, children's diagnostic center,
Russia, 350007, Krasnodar, pl. Povedi, 1, tel. 8 (861) 268-53-82. E-mail: kkdkb@mail.ru

This article presents the clinical observation of cases of multiple sclerosis with rheumatoid arthritis have a teenager. Describes the character of the clinical course and questions of combined therapy of the pathological process. The objective of the authors is to share the experience of observing and treatment of such relatively rare in the pediatric practice diseases that have arisen with one child

Key words: multiple sclerosis, children, juvenile rheumatoid arthritis.

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, которое, как правило, поражает людей молодого и среднего возраста. Однако в последнее время РС все чаще выявляется в подростковом и детском возрасте.

Для постановки диагноза больным моложе 18 лет правомочно применение общепризнанных диагностических критериев. Значительный прогресс достигнут в доказательстве эффективности и обоснованности применения при РС иммуномодулирующей терапии интерфероном-бета-1а [4, 6–9]. В 2007 году Европейская ассоциация по применению лекарственных средств

рассмотрела и одобрила использование интерферона-бета у подростков с РС с 12-летнего возраста.

Несомненным является тот факт, что в развитии заболевания важная роль принадлежит иммунной аутоагрессии с повреждением миелина и аксонов. Именно аксональное повреждение при РС способствует формированию необратимого неврологического дефицита и нарастающей инвалидности [3, 5]. Иммунопатологические процессы характеризуются нарушением гематоэнцефалического барьера и проникновением CD4+ Т-клеток в центральную нервную систему, формированием тримолекулярного комплекса при взаимодействии CD4+ Т-клеток с антигенами, связанными с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости

на мембране антигенпредставляющих клеток. Имеют место нарушение β -клеточной толерантности и нарастание титров аутоантител к различным структурам миелина и олигодендроглии. Важную патогенетическую роль играет продукция провоспалительных цитокинов (интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , лимфотоксина), активных форм кислорода, эйкозаноидов активированными Т-клетками, макрофагами, микроглией.

Антагонистом интерферона-гамма, играющего важную роль в патогенезе рассеянного склероза, является интерферон бета-1b. Он повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови и снижает устойчивость Т-лимфоцитов к апоптозу, вызывая гибель аутореактивных клонов. Опыт применения интерферона бета-1a в детской практике немногочисленный, поэтому сбор и централизация спорадических данных о применении этих препаратов является актуальным вопросом.

Например, недостаточно изученным вопросом в настоящее время является эпилептогенность интерферонов-бета. Считается, что пароксизмальные состояния являются неотъемлемой составляющей симптомокомплекса любого нейродегенеративного заболевания (РС в том числе), причем вероятность возникновения эпилептических пароксизмов увеличивается по мере продолжительности заболевания и нарастания необратимых атрофических изменений в центральной нервной системе [1, 2, 5].

Кроме того, в изученной нами литературе нам не удалось встретить ни одного случая сочетания РС и ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). В связи с этим нам кажется важным поделиться с коллегами уникальным клиническим наблюдением сочетанного течения РС и ЮРА у пациентки К. 1995 года рождения.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное наблюдение за девочкой 1995 года рождения. Диагноз был установлен на основании международных критериев диагностики рассеянного склероза, клинических критериев диагностики ювенильного артрита. Проводился комплекс обследования согласно стандартам, в том числе магнитно-резонансная томография в динамике, определение аутоиммунных маркеров (ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антицитруллиновые цитоплазматические антитела).

Результаты исследования

Девочка больна с мая 2007 года, когда впервые появились боли в икроножных мышцах, не лечилась. Через 2 недели от первых симптомов отмечены повышение температуры до фебрильных цифр, слабость, нарушение походки. Обратились в поликлинику по месту жительства, установлен диагноз ОРВИ. Госпитализирована в инфекционное отделение по месту жительства, где была осмотрена неврологом. Заподозрен миелит, госпитализирована в реанимационное отделение детской инфекционной больницы. Лечилась в течение 1 месяца по поводу тяжёлого течения острого миелита шейного и верхнего грудного отделов позвоночника. Получила 3 сеанса плазмафереза. Гормональная терапия в режиме пульс-терапии (ПТ), затем через рот по убывающей схеме. Иммуноглобулины 150 мл в/в № 3. Выписана с полным выздоровлением и восстановлением функции конечностей. Был рекомендован охранительный режим, однако ребёнок его нарушил

(загорала на море). Во время отдыха появились герпетические высыпания на губах, нарушилась чувствительность кожи. Повторно госпитализирована в инфекционную больницу 02.08.07. Установлен диагноз: острая полинейропатия с преимущественно симпатическим поражением дистальных отделов конечностей. В терапии применены плазмаферез № 5, фортум, преднизолон 2 мг/кг/сут. по убывающей схеме, ацикловир. Выписана с выздоровлением 01.10.07. Регулярно наблюдалась у невролога, рекомендации выполняла. В декабре 2007 года в связи с явлениями атаксии, нарушениями функции тазовых органов госпитализирована в неврологическое отделение. Установлен диагноз: демиелинизирующая миелополлинейропатия, подострое рецидивирующее течение, обострение. Нижний смешанный парапарез, сенситивная атаксия, нарушение функции тазовых органов по надсегментарному типу, подтверждённый выявлением очагов демиелинизирующего миелита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 19.12.07. По тяжести состояния проведено два курса ПТ метипредом, три курса иммуноглобулинами, комплексное восстановительное лечение. На фоне терапии – состояние со значительной положительной динамикой: улучшилась походка, восстановилась функция тазовых органов, сохранялось нарушение глубокой чувствительности ног. В феврале 2008 года повторно госпитализируется в неврологическое отделение для курса реабилитационного лечения. На МРТ в динамике от февраля 2008 года без ухудшений. Проведены реабилитационные мероприятия с введением нейротрофиков, микроциркулянтов, однократно хумаглобина 400 мг/кг/сут. При выписке сохранялись нарушения глубокой чувствительности с дистальных отделов ног, эпизоды энуреза. В июле 2008 года госпитализирована в неврологическое отделение в связи с острым снижением остроты зрения, альтернирующим сходящимся косоглазием, головными болями, отмечался положительный симптом Бабинского с обеих сторон. На МРТ от 02.07.2008 года возникновение очагов демиелинизации в таламусе, верхнем стволе. На фоне ПТ метипред № 3, иммуноглобулин 0,3 мг/кг/курс, отмечены улучшение зрения, расширение полей зрения. Впервые был предположен диагноз: рассеянный склероз, ремитирующее прогрессирующее течение, период обострения, центральное нарушение зрения, дисфункция тазовых органов. В августе 2008 года окулистом констатирована частичная атрофия зрительного нерва правого глаза. Ребёнок заочно консультирован в Центре для детей с рассеянным склерозом Научного центра здоровья детей РАМН. В октябре 2008 года была госпитализирована в психоневрологическое отделение этой клиники, где подтверждён диагноз рассеянного склероза и назначена терапия интерфероном-бета-1a (ребиф) в дозе 22 мкг 3 раза в неделю. Несмотря на проводимое лечение, отмечалось прогрессирование процесса, по поводу которого ребёнок был повторно госпитализирован в НЦЗД РАМН, где произведена замена терапии на интерферон-бета-1b (бетаферон) в дозе 22 мкг три раза в неделю. За период с января по май 2009 года отмечались обострения в виде нарастания паретической симптоматики, общей слабости, нарушения речи. Эти состояния купировали введением иммуноглобулинов для внутривенного введения на курс 1 г на 1 кг веса, ПТ метипредом в дозировке 10 мг на 1 кг веса № 3 с последующими переходом на поддерживающие

дозировки и попыткой отмены при стабилизации состояния. В мае 2009 года у ребёнка развился тяжёлый демиелинизирующий криз на фоне острой респираторной инфекции. На МРТ головного мозга в это же время отмечались признаки демиелинизирующего заболевания с формированием очагов лейкомаляции, в сравнении с данными от марта 2009 года – ухудшение за счёт увеличения размеров и количества очагов поражения. При сравнении данных МРТ спинного мозга от марта 2009 года и мая того же года ухудшение признаков демиелинизирующего заболевания за счёт прогрессирования процесса. В связи с этим ребёнку вновь был назначен интерферон бета-1а (ребиф) в дозе 44 мкг 3 раза в неделю. В августе 2009 года на фоне терапии интерфероном-бета-1а (ребиф) клинически выявлен судорожный синдром, который подтверждался эпиактивностью по электроэнцефалограмме, в связи с чем был назначен противосудорожный препарат левитирацитама гидрохлорид (кепра). В сентябре 2009 года на фоне рецидива герпетической инфекции развился тяжёлый демиелинизирующий криз: в течение нескольких дней повышение температуры тела до фебрильных цифр, нарушение функции тазовых органов, нарастание гемипареза. Назначена ПТ метипредом 10 мг/кг в сутки с последующим постепенным переводом на поддерживающую терапию до 4 мг через день.

В связи с плохой переносимостью интерферона бета-1а (ребиф), как и интерферона бета-1b (бетаверон), наблюдались: после каждой инъекции выраженная слабость, гриппоподобный синдром, подъём температуры до фебрильных цифр. А также в связи с необходимостью проведения более 4 курсов кортикостероидов за год для купирования обострений РС (несмотря на повышение дозы интерферона бета-1а) интерферонотерапия в январе 2010 года была моментально отменена. С отменой интерферонотерапии был купирован судорожный синдром, в связи с чем отменена противосудорожная терапия левитирацитама гидрохлоридом (кепра). Терапия стероидами производилась в прежней дозировке. С учётом стабильности неврологической картины с марта 2010 года доза стероидов постепенно снижалась до полной отмены в январе 2011 года. В декабре 2010 года появились боли в 3-м пальце правой кисти, припухлость проксимального межфалангового сустава 3-го пальца правой кисти. Состояние развилось после отмены гормональной терапии, перенесённой ангины. Отмечены боли в плечевых суставах в январе 2011-го, шейном отделе позвоночника в феврале 2011 года, в анализах крови отмечалось повышение уровня ревматоидного фактора до 8 норм, уровня антицитруллиновых цитоплазматических антител, в связи с чем был предположен ювенильный артрит у ребёнка, назначена терапия немисилом. В феврале 2011 года состояние ребёнка обсуждено с руководителем детской клиники Института ревматологии РАМН, был рекомендован подбор базисной терапии метотрексатом. Предложена госпитализация в кардиологическое отделение ДККБ. Накануне госпитализации у ребёнка отмечался выраженный болевой синдром в спине, в связи с чем мать самостоятельно ввела дексазон 8 мг – 16 мг – 8 мг в течение трёх последовательных дней. В кардиологическом отделении были назначены нурофен 5 мл x 2 раза (утро, вечер), метотрексат 12,5 мг в/м x 1 раз в неделю, диклофенак 1,0 в/м x

2 раза (утро, вечер) – 10 дней, метипред 1,0 в/в капельно через день.

После проведения курса противовоспалительной терапии получен положительный эффект в виде купирования суставного синдрома. По данным обследования, отсутствовала гуморальная активность, после подбора базисной терапии ребёнок был выписан на амбулаторное лечение. В течение апреля-мая 2011 года доза метотрексата была увеличена до 15 мг на 1 м² поверхности тела, 25 мг в неделю. Неврологическая симптоматика оставалась стабильной до конца сентября 2012 года, когда увеличились двигательные нарушения до тетрапареза, грубее выраженные в ногах, больше слева, и появилась дисфункция тазовых органов по центральному типу. Отмечалось прогрессирующее нарушение остроты зрения.

Обсуждение

Таким образом, в нашем наблюдении отмечалась неэффективность терапии РС интерферонами-бета, а кроме того, возникшая судорожная симптоматика была полностью купирована при отмене данной терапии. Нельзя исключить, что вторичная аутоиммунная агрессия в виде клиники ювенильного артрита в данном клиническом случае спровоцирована интерферонотерапией, однако для достоверности суждений необходимо регистрировать каждый случай возникновения сопутствующей аутоиммунной патологии при РС у детей, как получающих терапию интерферонами-бета, так и без неё.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова О. В., Маслова О. И., Гусева М. Р. Рассеянный склероз у детей и подростков: история изучения проблемы и современный опыт иммуномодулирующего лечения // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – № 4. – С. 4–10.
2. Быкова О. В., Платонова А. Н., Гольцова Н. В., Кузенкова Л. М., Бойко А. Н. Безопасность применения интерферона бета-1а для подкожного введения у детей и подростков с рассеянным склерозом // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 3. – С. 108–112.
3. Завалишин И. А., Переседова А. И. Современные возможности патогенетического лечения рассеянного склероза // Лечение нервных болезней. – 2001. – № 2. – С. 2–6.
4. Boiko A., Vorobeychik G., Paty D., Devonshire V., Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study // A. Boiko // Neurology. – 2002. – № 59. – P. 1006–1010.
5. Dhib-Jalbut S., Mc D. Farlin Immunology of multiple sclerosis: A critical review // Epidemiology. – 1993. – № 4. – P. 464–470.
6. Duquette P., Murray T.J., Pleines J. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients // J. pediatr. – 1987. – № 111. – P. 359–363.
7. Durelli L., Ferrero B., Ghezzi A. The Independent comparison of Interferon (INCOMIN) Trail: a multicenter randomized trial comparing clinical and MRI efficacy of IFN beta-1a and beta-1b in multiple sclerosis (abstract) // Neurology. – 2001. – V. 56 (Suppl. 3). – P. 148.
8. Fischer J. S., Rudick R. A., Cutter G. R. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment Task Force // Mult. scler. – 1999. – № 5. – P. 244–250.
9. Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases // Mult. scler. – 1997. – № 3. – P. 43–46.

Поступила 15.10.2012