

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — приобретенное заболевание периферических нервов аутоиммунной природы, характеризующееся рецидивирующим или прогрессирующим течением с преимущественно демиелинизирующим типом поражения. С учетом многообразия фенотипических масок ХВДП основной задачей, стоящей перед клиницистами, является ранняя диагностика, прогнозирование течения и создание оптимальных алгоритмов патогенетической и восстановительной терапии.

25–27 сентября состоялась научно-практическая конференция «Современные аспекты профилактики и лечения полинейропатий различного генеза», в рамках которой были рассмотрены актуальные вопросы критериев клинической и инструментальной диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, а также основные направления терапевтической стратегии.

С докладом «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Современное состояние проблемы, диагностика и лечение» выступила заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ИФНМУ, доктор медицинских наук, профессор В.А. Гриб.

Важным подходом к классификации полинейропатий является выделение острых, подострых и хронических форм заболевания, так как быстрота формирования процесса определяет тактику проведения лечебных мероприятий, особенно на ранних стадиях болезни. К острым формам относятся случаи заболевания, которые развиваются в течение от нескольких дней до четырех недель, такие как синдром Гийена — Барре, ХВДП (дебют), дифтерийная, порфирийная, уремическая, гипогликемическая полинейропатия, а также интоксикация тяжелыми металлами и нитрофуранами. Подострая полинейропатия прогрессирует на протяжении 1–2 месяцев, часто вследствие интоксикации (тяжелыми металлами, при уремии и др.). К хроническим относятся воспалительные, метаболические и токсические полинейропатии, клиническая симптоматика которых развивается в течение 2 месяцев и более.

Наиболее распространенными причинами возникновения полинейропатий на сегодняшний день являются алкоголизм — в 20–40 % случаев, сахарный диабет —

15–30 %, синдром Гийена — Барре и его варианты, в том числе демиелинизирующая полинейропатия — до 10 %, генетическая нейропатия — до 5 %. Полинейропатии с неустановленной этиологией называются криптогенными и составляют до 30 % данной патологии.

К наиболее многочисленной группе полинейропатий относятся хронические, включающие диабетическую, диспротеинемическую, печеночную, гипотиреоидную, медикаментозную (амиодарон, изониазид, метронидазол, винкристин, фурадонин), генетическую, хроническую воспалительную демиелинизирующую, паранеопластическую (лимфома, рак). Также выделяют полинейропатии при заболеваниях соединительной ткани, хроническом воспалении легких, системном амилоидозе и витаминной недостаточности (группы В).

По морфологическим признакам различают две формы повреждения нерва: миелинопатию и аксонопатию. При этом к основным методом диагностики типа повреждения нерва относятся биопсия и электронейромиография, включающая определение скорости проведения возбуждения по нерву. Так, в норме этот показатель составляет 53,2 м/с, при аксонопатии — 49,5 м/с, миелинопатии — 37,4 м/с, смешанном типе — 23,2 м/с, миелинопатии с блоками проведения — 35 м/с.

Основным критерием диагностики приобретенных аксональных нейропатий является прогрессивное течение, симметричность процесса, значительная выраженность гипотрофии и выпадение рефлексов. При электронейромиографическом исследовании выявляется незначительное снижение скорости проведения возбуждения по нерву со значительным уменьшением М-ответа. Также характерна выраженная болевая гипоплибо гиперестезия и дисавтономия. Восстановление часто бывает неполным и происходит более медленно, чем при демиелинизирующих поражениях. Могут снова «отрастать» пораженные аксоны либо концевые нити сохранных соседних, которые берут на себя функцию поврежденных.

Для миелинопатий свойственно ремиттирующее течение, симметричность либо асимметричность процесса, умеренная гипотрофия и выпадение рефлексов. Отмечается снижение скорости проведения возбуждения без изменений амплитуды М-ответа. Болевая гипо- или

гиперестезия, дисавтономия выражены умеренно. При этом после остановки действия повреждающего фактора миелиновая оболочка нерва может восстанавливаться на протяжении 6–28 недель, что приводит к восстановлению функции.

Для установления этиологии полинейропатий могут оказаться полезными биохимические исследования:

- СОЭ, С-реактивный белок — васкулит, опухоль, пара-/диспротеинемия, ревматические заболевания;
- трансаминазы — алкогольная, токсическая полинейропатия;
- HbA1c — сахарный диабет;
- показатели почечной фильтрации — уремия;
- T₃, T₄, ТТГ — заболевания щитовидной железы;
- антитела к боррелиям — боррелиоз;
- электрофорез белков, иммунные показатели — пара-/диспротеинемия, аутоиммунные васкулиты;
- антинуклеарные антитела, антитела к растворимым ядерным антигенам, ревмопоказатели — системная красная волчанка, болезнь Шегрена, ревматоидный артрит;
- анализы на выявление гепатита В, С — гепатиты, узелковый периартериит;
- вирусы — параинфекционная полинейропатия;
- ангиотензинпревращающий фермент в крови, СД4+, СД8+ > 3,5 — саркоидоз;
- фитановая кислота — болезнь Рефсума;
- тригексозилцерамидаза — болезнь Фарби;
- токсины — столбняк, ботулизм, дифтерия;
- антинейрональные антитела — паранеопластическая полинейропатия;
- антитела к ганглиозидам — синдром Миллера — Фишера, острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.

Распространенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии в Великобритании, Австрии, Японии, Италии, США составляет 0,8–8,9 человека на 100 000 населения (Lewis R. et al., 2013). Данная патология может встречаться в любом возрасте, но с преимущественной долей пожилых лиц. Также известно, что ХВДП в 3 раза чаще болеют мужчины, чем женщины.

Если совершить экскурс в историю ХВДП, то первые описания прогрессирующих полинейропатий с обострениями стали появляться в конце XIX века (Osier W., 1892; Targowla J., 1894). Рецидивирующая форма ХВДП под названием «возвратный полиневрит» была описана в 1914 году Е. Ноерстманн. Прогрессирующая форма ХВДП упоминалась как прогрессирующий гипертрофический неврит или хронический синдром Гийена — Барре. Термин «хроническая воспалительная полинейропатия» впервые был введен в неврологическую практику Р. Дуск в 1975 году, а современное название болезни — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия принадлежит А. Торвик и Т. Лундар (1977). При этом по сей день остается загадкой, является ли ХВДП самостоятельным заболеванием либо одним из вариантов синдрома Гийена — Барре.

На сегодняшний день известно, что хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия в 28–74 % случаев может иметь прогрессирующее течение, что характерно для пожилых пациентов, а в 14–45 % может носить ремиттирующий характер — у лиц молодого и среднего возраста. Считается, что основным механизмом ее возникновения является аутоиммунный. Также существует ряд доказательств ведущей роли гуморальных механизмов — это наличие антимиелиновых антител, блокирующих ионные каналы (до 50 %); иммуноглобулинов и комплемента на периферических нервах (до 50 %); положительный эффект от кортикостероидов, плазмафереза и иммуноглобулинов класса G (75–100 %). Однако специфические провоцирующие антигены не идентифицированы (Peltier A.C., Donofrio P.D., 2012). Что касается воспалительных периваскулярных изменений, то при биопсии они определяются только в каждом десятом случае.

Клинически классическая ХВДП характеризуется симметричной либо асимметричной слабостью мышц проксимальных и дистальных отделов конечностей (характерно в 95 % случаев), и, как правило, первые жалобы пациентов связаны именно с мышечной слабостью, возникающей при подъеме по лестнице и вставании со стула. В 100 % случаев отмечается снижение или исчезновение рефлексов. Из чувствительных расстройств в конечностях прежде всего страдает вибрационная, позиционная и дискриминационная чувствительность (75–85 %). У 7–36 % пациентов возможно вовлечение в процесс краниальных нервов (III, VI, VII), у 8–20 % развивается болевой синдром и парестезии. Может иметь место постурально-кинестический тремор рук, автономные нарушения и слабость дыхательных мышц. При этом наблюдается либо постоянное прогрессирование процесса, либо прогрессирование с ремиссиями в течение 2 месяцев и более (иногда 11–24 месяца). Атрофии мышц присоединяются значительно позже.

Следует заметить, что хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия отличается выраженной гетерогенностью с точки зрения как клинических проявлений, так и иммунопатогенеза. По симптоматике различают 4 фенотипа ХВДП:

1. Преобладание симметричной проксимальной (и дистальной) мышечной слабости в конечностях (ХВДП).
2. Преобладание дистальной слабости в конечностях и нарушение чувствительности (синдром DADS).
3. Наличие асимметричной мышечной слабости без нарушения чувствительности (MMN — мультифокальная моторная нейропатия).
4. Наличие асимметричной мышечной слабости с признаками нарушения дистальной чувствительности (MADSAM).

Диагностика ХВДП основывается на клинических признаках, проведении электрофизиологических исследований, анализе спинномозговой жидкости и биопсии периферических нервов.

В 2003 году Н. W. Sander и N. Latov были разработаны основные критерии диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Согласно им к обязательным клиническим признакам относятся:

— прогрессирующая моторная и/или сенсорная полинейропатия в течение 2 и более месяцев либо прогрессирующая с периодами клинических обострений и улучшений;

— арефлексия или гипорефлексия, иногда во всех четырех конечностях.

Обязательные электронейромиографические (ЭНМГ) признаки должны выявляться в двух и более нервах. Это удлинение терминальной латенции (время прохождения импульса), замедление скорости проведения импульса моторными нервами и отсутствие либо удлинение латенции F-волны, что свидетельствует о состоянии корешков. Среди лабораторных анализов может определяться повышенный уровень белка в 80 % случаев и отсутствие плеоцитоза в анализах цереброспинальной жидкости.

При биопсии нерва нередкой находкой являются патологические изменения в виде признаков демиелинизации и ремиелинизации, а при ее неинформативности — onion-blub. Данная тенденция характерна для 23–50 % пациентов. Так, в 8 из 44 случаев при отсутствии ЭНМГ-признаков демиелинизации наблюдались характерные для ХВДП патоморфологические изменения. Причем у 5 из 8 пациентов был зафиксирован позитивный ответ на лечение.

Однако, согласно мнению нескольких экспертных групп — Американской академии неврологии, D.S. Saperstein и INCAT (группа по изучению причин и лечения восстановительных нейропатий), отмечено, что при постановке диагноза ХВДП следует руководствоваться лишь клиническими и электронейромиографическими результатами, поскольку степень клинико-диагностической точности методов СМР и биопсии нерва варьирует в широких пределах.

Не менее важной проблемой является дифференциальная диагностика хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатий с другими мотосенсорными поражениями периферических нервов, возникающими как осложнение диабета, алкоголизма и алиментарных проблем. Критериями исключения ХВДП считаются длительное применение лекарств, отравление токсическими веществами и тазовые нарушения. Также следует помнить, что поражение центральной нервной системы возможно при любых формах ХВДП (Flasby T.E., 1990).

Таким образом, резюмируя все вышеперечисленное, можно составить краткий алгоритм диагностики ХВДП. При продолжительности заболевания менее 2 месяцев и положительных данных ЭНМГ, свидетельствующих о демиелинизации, диагностируют острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию и приступают к ее лечению. Если длительность болезни более 2 месяцев, то проводят лабораторные исследования и анализ цере-

броспинальной жидкости, а также выявляют наличие семейного анамнеза заболевания с полным обследованием родственников больного при подозрении на генетическую полинейропатию. При положительных данных ЭНМГ и ликворных критериев, а также при отсутствии других причин диагноз ХВДП считают подтвержденным и разрабатываются соответствующие терапевтические мероприятия. При получении отрицательных результатов поиск продолжается — проводится биопсия нерва с целью нахождения признаков демиелинизации.

В настоящее время согласно рекомендациям Европейской федерации неврологов в лечении ХВДП используют человеческий простой иммуноглобулин 0,4–0,8 г/кг № 5 (уровень доказательности А) или кортикостероиды 1–1,5 мг/кг ежедневно (уровень доказательности С). При неэффективности перечисленных терапевтических мероприятий проводят плазмаферез: извлекается 400–700 мл крови и в качестве заместительной жидкости вводят изотонический раствор натрия хлорида либо 5% глюкозу (уровень доказательности А). Если эффективность данных опций отсутствует, целесообразна их комбинация или дополнительное назначение иммуномодуляторов.

Как правило, наилучший позитивный эффект от проведения патогенетической терапии ассоциируется с короткой продолжительностью заболевания, небольшим неврологическим дефицитом и незначительными изменениями ЭНМГ, а также с возрастом моложе 45 лет (McCrone, 2003).

Важным аспектом терапии является проведение симптоматического лечения и мультидисциплинарное ведение пациента. В качестве симптоматической терапии применяются цитостатики, нейрометаболические и нейротрофические препараты, витамины группы В; осуществляется контроль болевого синдрома (амитриптилин, габапентин, карбамазепин); предупреждение соматических осложнений; ЛФК, массаж; обеспечение психологической поддержки пациенту.

В собственном наблюдении, проведенном на базе кафедры неврологии и нейрохирургии ИФНМУ, проводилась оценка эффективности лечения 15 пациентов с ХВДП в течение 2 лет. Возраст исследуемых составлял 53–75 лет, соотношение мужчин и женщин — 75 : 25 %. У 26 % больных было определено рецидивирующее течение заболевания, у 74 % — прогрессирующее. Продолжительность ХВДП, в том числе парезов, была от 3 месяцев до 3 лет.

В результате обследования пациентов было установлено, что заболевание у 8 лиц (57 %), 2 из которых страдали сахарным диабетом, дебютировало с нижнего парапареза. Парез одной ноги — у 2 (14 %) больных, парез рук — у 1 (7 %) и тетрапарез — у 1 (7 %).

Среди четырех фенотипов хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии было выявлено: преобладание симметричной проксимальной и дистальной мышечной слабости в конечностях — у 8 (57 %) пациентов; наличие асимметричной мышечной

слабости без нарушения чувствительности — у 3 (21 %); наличие асимметричной мышечной слабости с признаками нарушения чувствительности в конечностях по полиневротическому типу — у 3 (21 %). Дистальной слабости в конечностях и дистального нарушения чувствительности не было установлено ни у одного из пациентов.

Среди 8 пациентов с симметричной проксимальной и дистальной слабостью в конечностях у 3 отсутствовали типичные ЭНМГ-признаки, зато наблюдались явные признаки демиелинизации корешков — отсутствие F-волны либо выраженное удлинение ее латенции. Наличие асимметричной мышечной слабости без нарушения чувствительности у 3 пациентов клинически проявлялось признаками прогрессирующей мышечной слабости в зоне иннервации двух или более нервов без сенсорных изменений. По данным электронейромиографического исследования были выявлены признаки блока проведения в этих нервах.

В зависимости от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, возможных побочных эффектов и финансовых возможностей каждому пациенту было назначено индивидуальное лечение, включающее метипред — начиная с 64–80 мг до 80–100 мг преднизолона; плазмаферез № 5 два-три раза в неделю и/или иммуноглобулин человеческого простого 10% 50 мл. В качестве симптоматической терапии ХВДП применялись антиоксиданты — альфа-липоевая кислота и витамины группы В.

Альфа-липоевая кислота является хорошо изученным антиоксидантом. Ее эффективность при диабетической полинейропатии была отмечена в ряде крупных рандомизированных исследований: DCCT (1995), ALADIN (1995), UKPDS (1998), ALADIN II (1999), SYDNEY (2005), ISLAND (2005), SYDNEY (2006), NATAN I (2007).

В настоящее время несколько препаратов альфа-липоевой кислоты выпускаются в инъекционной форме и могут содержать разные соли тиоктовой кислоты: этилендиаминовую, триметамоловую и меглюминовую. Но, согласно исследованию В.В. Корпачева, идеальным составом для препаратов альфа-липоевой кислоты является сочетание меглюмина и полиэтиленгликоля (Диалипон), обеспечивающее стабилизацию и пролонгацию действия с максимальным терапевтическим эффектом.

Главное значение альфа-липоевой кислоты как биокатализатора обмена клетки базируется на ее коэнзимной

функции по отношению к основным ферментам цикла Кребса (источника энергии клетки).

Не менее важное место в симптоматическом лечении ХВДП отводится комплексу витаминов группы В. Витамин В₁ — ингибитор ацетилхолинэстеразы, содержащий в своем составе атомы азота, что обеспечивает его ганглио-блокирующие свойства и облегчение болевого синдрома. Витамин В₆ поддерживает синтез транспортных белков, осуществляя регенерацию нерва. Витамин В₁₂ обладает анаболическим действием и, являясь фактором роста, благоприятно воздействует на процессы регенерации-ремиелинизации, производит доставку жирных кислот для мембран и миелиновой оболочки, что способствует уменьшению боли.

Следует отметить, что терапевтическое действие этих витаминов направлено на то, чтобы:

- компенсировать соответствующий дефицит (возможно, из-за повышенной потребности организма);
- стимулировать природные механизмы, направленные на восстановление;
- обеспечить репаративное и анальгезирующее действие.

В результате проведенного комплексного лечения (гормоны + плазмаферез + иммуноглобулин) через 2 года у 2 пациентов, поступивших в клинику с обострением процесса, отмечалось значительное улучшение состояния. Еще у 11 также был отмечен позитивный эффект. У 1 пациента эффект от лечения был слабо выражен и еще у 1 больного лечение прошло без эффекта, отмечалось медленное прогрессирование симптоматики.

Электронейромиографическое исследование также продемонстрировало эффективность лечения у всех пациентов, ответивших на терапию: уменьшение амплитуды и увеличение скорости проведения возбуждения по нерву.

Таким образом, на основании всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что ранняя диагностика и адекватное комплексное патогенетическое и симптоматическое лечение хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии способно значительно улучшить прогноз заболевания как для жизни, так и для восстановления функции.

Подготовила
Татьяна Чистик ■