

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ И ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

¹Жулёв С.Н. (доцент кафедры)*,

²Скоромец А.А. (зав.кафедрой),

³Беляков Н.А. (руководитель)

¹Кафедра функциональной диагностики ГОУ ДПО Санкт-Петербургской академии последипломного образования; ²кафедра неврологии с клиникой ГОУ ВПО СПб ГМУ им.И.П.Павлова; ³СПб ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Россия

© Коллектив авторов, 2010

В нарушении иммунитета участвуют многие факторы, одним из которых являются микозы, в частности – кандидозы. Нарушения иммунитета приводят к развитию тяжёлых демиелинизирующих заболеваний, одним из которых является синдром Гийена-Барре. Это заболевание, особенно на ранних этапах, необходимо дифференцировать с диабетической полиневропатией. При комплексном клиническом и нейрофизиологическом обследовании больных определяют степень демиелинизации и аксональной дегенерации при обоих заболеваниях. С учётом полученных данных обследования нашим больным было проведено этиотропное, патогенетически обоснованное и симптоматическое лечение, обеспечившее наилучший эффект.

Ключевые слова: аксональная дегенерация, демиелинизация, диабетическая полиневропатия, иммунитет, кандидоз, микоз, синдром Гийена-Барре

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IMMUNODEFICIENT AND DIABETIC POLYNEUROPATHY

Zhulev S.N. (associate professor of the chair), Skoromets A.A (head of the chair), Belyakov N.A. (head of the Center)

¹Chair of functional diagnosis SEI APE St. Petersburg Academy of Postgraduate Education; ²Chair of Neurology, SEI HPE St. Petersburg State Medical University im.I.P.Pavlova; ³SPb GUZ «Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases», Russia

© Collective of authors, 2010

* Контактное лицо: Жулев Сергей Николаевич
Тел.: (812) 275-18-54

In violation of the immunity are involved many factors, one of which are mycoses, in particular - candidosis. Immunity disorders cause severe demyelinating disease, one of which is Guillain - Barre syndrome. This disease, especially in the early stages must be differentiated from diabetic polyneuropathy. Integrated clinical and neurophysiological examination was used to determine, demyelination and axonal degeneration in both diseases. In view of the survey data of our patients was conducted etiotropic pathogenetic and symptomatic treatment, ensuring the best effect.

Key words: axonal degeneration, candidosis, demyelinating, diabetic polyneuropathy, Guillain-Barre, immunity, mycosis

В практике неврологов, инфекционистов и других специалистов наиболее часто встречаются хронические полиневропатии. Обострения некоторых хронических полиневропатий может угрожать жизни больных. Прежде всего, к таким поражениям относят синдром Гийена-Барре (СГБ) – тяжелую острую демиелинизирующую полиневропатию. Синдром Гийена-Барре является аутоиммунным заболеванием. В ходе лечения аутоиммунных заболеваний пациенты нередко длительное время получают иммуносупрессивную терапию, что приводит к развитию оппортунистических инфекций, в частности кандидоза. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* сравнительно широко распространены в окружающей среде. Их можно обнаружить в почве (особенно – садовой), воде, на предметах обихода, сахаристых пищевых продуктах, а также на слизистой оболочке пищеварительного тракта, гениталий и на коже у людей.

Основным фактором в развитии кандидоза является фоновое состояние или заболевания организма, при которых условно-патогенные возбудители приобретают патогенные свойства. К ним относят паранеопластические процессы, первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, аутоиммунные процессы, заболевания, связанные с нарушением экологической среды и др.

СГБ характеризуется аутоиммунным поражением периферической нервной системы, которое приводит к демиелинизации и/или аксональной деструкции нервных клеток. Под действием возможных пусковых факторов развивается специфический иммунный ответ [1].

Разрушение гематоневрального барьера приводит к внедрению специфических аутоантител, макрофагов и Т-лимфоцитов в периферический нерв. В результате цитотоксического действия Т-клеток, рецепторно-опосредованного фагоцитоза комплекс-связанных антител происходит деструкция миелиновой оболочки и аксонов. По мере естественного течения заболевания аутоиммунная реакция постепенно затухает и сменяется процессом ремиелинизации [1].

Патогенез поражения периферических нервов: клинические проявления СГБ в период разгара заболевания складываются из двигательных, чувствительных и вегетативных нарушений, сухожильной гипо- или арефлексии и болевого синдрома. Черепные нервы поражаются в 50–90% случаев при СГБ и

до 100% случаев – при демиелинизирующей полиневропатии, при этом наиболее часто вовлекаются VII, IX пары. Развивающиеся вялые пара- и тетрапарезы, как правило, симметричны и сопровождаются сухой гипо- или арефлексией. Преимущественно вовлекаются дистальные отделы конечностей. В основном, наблюдают восходящий тип развития мышечной слабости. В тяжелых случаях у большинства больных также отмечают поражение мышц туловища, включая мышцы шеи, спины, живота и диафрагмы. При значительной слабости дыхательной мускулатуры, когда жизненная емкость легких (ЖЕЛ) достигает менее 50% от должных величин, возникает необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Вялые параличи сопровождаются развитием мышечной гипотонии. В тяжелых случаях, которые характеризуются аксональным поражением нервов, появляются мышечные гипотрофии и/или атрофии [2].

Нарушения чувствительности носят полиневритический характер («перчатки», «носки» и т.д.) и характеризуются преимущественно симметричностью. Глубокая чувствительность (чаще всего – суставно-мышечная и вибрационная), как правило, поражается в большей степени, чем поверхностная. Это выражается в виде утраты чувства положения тела, рук и ног, при ходьбе имеют место неуверенность и неустойчивость, пациент ходит с широко расставленными ногами, осторожно, под контролем зрения, переставляя ноги (сенситивная атаксия). Симптомы выпадения поверхностной (обычно болевой) чувствительности проявляются в виде гипестезии [3]. Наиболее информативным нейрофизиологическим методом оценки функционального состояния периферической нервной системы по-прежнему остается электронейромиография (ЭНМГ). Данным методом удается оценить степень и характер поражения (аксональный, демиелинизирующий или смешанный), определить уровни преимущественного поражения (корешок, нерв), а также контролировать динамику изменений под влиянием проводимой терапии и прогнозировать исход патологического процесса. Снижение скорости проведения импульсов по нервам, наличие блока проведения, задержка F-волны и увеличение дистальной латентности М-ответа являются следствием демиелинизации исследуемого нерва. В тех случаях, когда основное демиелинизирующее поражение осложняется аксональной дегенерацией, при проведении игольчатой ЭМГ в мышцах регистрируют потенциалы фибрилляций и положительные острые волны, свидетельствующие о денервационных изменениях. При комплексном ЭНМГ обследовании пациентов с СГБ в разные периоды заболевания выявляют изменения проводимости по нервам в 100% случаев. Демиелинизирующее поражение в тяжелых случаях сопровождалось вторичной аксональной дегенерацией в исследуемых нервах. Анализом полученных данных показана схожесть выявленных изменений при СГБ. Установлено,

что длительность восстановления утраченных функций прямо пропорциональна глубине блока проведения возбуждения, являющегося ведущим патофизиологическим механизмом развития слабости при демиелинизирующих полиневропатиях. Дополнительные денервационные (аксональные) изменения в виде спонтанной активности мышечного волокна существенно отягощают течение заболевания и тогда, в большинстве случаев, необходимы неотложные мероприятия, включая ИВЛ. Присоединение аксонального повреждения обуславливает более длительное пребывание пациентов на ИВЛ (по сравнению с «чисто» демиелинизирующими формами) и увеличивают продолжительность периода восстановления утраченных функций.

Вышеуказанное демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы необходимо дифференцировать по клинико-нейрофизиологическим признакам, прежде всего, с диабетической дистальной симметричной полиневропатией – наиболее частой формой диабета.

Дистальная симметричная полиневропатия является наиболее частой формой диабетической невропатии, обычно – с вовлечением хорошо и слабо миелинизированных нервных волокон [4]. Невропатия слабо миелинизированных тонких волокон часто сопровождается болью без объективных симптомов или электрофизиологических повреждений поражения нервов и распознается как компонент нарушения толерантности к глюкозе и метаболических синдромов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С учетом клинических и нейрофизиологических данных мы провели лечение 20 больных с синдромом Гийена-Барре и 30 больных – с диабетической симметричной полиневропатией. В каждой подгруппе с помощью нейрофизиологических методик были выявлены нарушения функции как толстых, так и тонких, слабо миелинизированных нервных волокон.

Патогенетическая терапия СГБ основывается на представлениях о том, что в основе заболевания лежат повышение проницаемости гематоневрального барьера и иммунодефицит, в первую очередь, дефицит Т-супрессоров, что приводит к возникновению аутоиммунного процесса с появлением миелинотоксических антител и Т-лимфоцитов-киллеров, разрушающих леммоциты и миелин периферических нервов.

Среди методов, влияющих на аутоиммунные механизмы заболевания, предпочтение отдают плазмаферезу, внутривенному введению человеческого IgG и применению кортикостероидов.

1. Плазмаферез многие исследователи рассматривают как наиболее эффективный метод лечения СГБ в стадии нарастания неврологических расстройств. Механизм лечебного действия плазмафереза при аутоиммунных заболеваниях, в частности при СГБ, связывают с удалением из сыворотки крови комплек-

Таблица 1.

Механизмы иммуномодуляторного действия IgG

Fc - зависимые механизмы действия Ig	Блокада Fc-рецептора на макрофагах. Ингибция В-клеточной пролиферации. Ингибция продукции антител.
V - зависимые механизмы действия Ig	Идиопатическое взаимодействие между Ig и соответствующими аутоантителами (например: anti-anti GM1 или другими миелиновыми идиотипами- anti-anti GD1b)
Природоспецифическое действие Ig	Антиоксидантное и антисупрессантное действие. Антицитокиновое действие. Анти Т-клеточно-рецепторное действие.
Неспецифическое действие Ig	Увеличение (ускорение) катаболизма иммуноглобулинов. Связывание комплемента, уменьшение его концентрации в сыворотке крови.
Другие эффекты Ig	Активация CD-8 положительных Т-клеток (Т - супрессоров)

сов антиген — антитело, элиминацией блокирующих антител и ингибиторов, изменением соотношения цитокинов, неспецифических факторов воспаления, удалением избытка нормальных компонентов плазмы крови (например, фибриногена), улучшением функции фагоцитирующих мононуклеаров, уменьшением вязкости крови и активацией микроциркуляции в органах и тканях. Адекватный плазмаферез приводит к снижению сроков проведения искусственной вентиляции легких, ускорению восстановления двигательных и сокращению длительности пребывания больного в стационаре.

Плазмаферез рекомендуют применять у пациентов с тяжелой формой заболевания, требующей проведения ИВА. Применение плазмафереза у больных, сохранивших способность к самостоятельному передвижению и не имеющих дыхательных расстройств, не всегда является оправданным.

Более эффективным является плазмаферез или обменное переливание плазмы в первые 10 дней от начала появления неврологических расстройств. По данным А.К. Эсбери и Р.У. Джилиата (1987), для достижения эффекта следует заменять 170–200 мл/кг плазмы крови в течение 1 недели за 3–4 переливания (по данным других авторов – 200–250 мл/кг массы тела в день в течение 5–7 дней, через день). Введение меньших объемов плазмы или начало переливаний в более поздние сроки не дает эффекта. Для восполнения объема удаляемой плазмы, поддержания онкотического давления крови, коррекции электролитных и белковых нарушений, плазмозамещение рекомендуется проводить 5–10% раствором альбумина, гемодезом, реополиглюкином или раствором глюкозы. Имеются указания о большей эффективности переливания свежемороженой плазмы, в которой отсутствуют соли и белок.

Противопоказаниями к проведению плазмафереза у больных с СГБ являются:

- признаки тяжелой дисфункции вегетативной нервной системы;
- септицемия;
- нарушения свертываемости крови;
- тяжелая диспротеинемия.

2. Лечение СГБ человеческим иммуноглобулином G для внутривенного введения (IV Ig).

При острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ОВДП) и острой аксональной моторной невропатии (ОАМН) человеческий IgG для внутривенного введения оказывает комплексный иммуномодулирующий эффект. Механизм иммуномодулирующего действия IgG представлен в таблице 1.

Выбор IV Ig для терапевтических целей основывается на ряде факторов: во-первых, из всех иммуноглобулинов IgG присутствует в крови в наибольшей концентрации и, следовательно, дает самый большой выход в процессе фракционирования; во-вторых, наиболее часто диагностируемые иммунодефициты связаны со снижением содержания именно этого белка.

Иммуноглобулин G для внутривенного введения имеет ряд преимуществ. Он оказался активнее у пациентов с чисто моторной формой СГБ с позитивными титрами антител к изолидам GM1. Нашим больным вводили иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (производства Нижегородского государственного предприятия по производству бактериальных препаратов, фирма «Им-Био»). Препарат выпускается в виде 5% раствора IgG во флаконах по 25 мл (0,25 г IgG). Показания для применения такие же, как и для интраглобина. Доза – 0,4 г/кг/сутки в течение 5 суток.

3. Кортикостероидная терапия СГБ.

Применение кортикостероидов в качестве иммуносупрессоров при СГ представляется оправданным, если исходить из представлений об аутоиммунной природе повреждения нервных волокон при этом заболевании. Кортикостероиды используют для лечения СГБ как пульс-терапию в больших дозировках в виде коротких курсов. Для лечения эти препараты применяют в адекватно больших дозах с дробно прерывистой схемой приема или по традиционной схеме. Наиболее часто кортикостероидные гормоны в качестве иммуносупрессоров используют в умеренных – до 30 мг преднизолона или больших дозах – до 90 мг преднизолона в день внутрь (или в эквивалентных дозах парентерально) с постепенным уменьшением дозы каждые 4–7 дней. Общая продолжительность курса кортикостероидной терапии составляет 1,5–2,5 месяца в зависимости от тяжести болезни. При назначении кортикостероидной терапии учитывают наличие общеизвестных противопоказаний (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, высокая артериальная гипертензия, диабет и др.), применяют средства, предупреждающие развитие наиболее частых осложнений (язвенная

болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, высокая артериальная гипертензия, диабет и др.), а также применяют средства, предупреждающие развитие наиболее частых осложнений (препараты калия, аскорбиновая кислота, рутин, обволакивающие и подщелачивающие средства и т.п.). При выборе дозы кортикостероидов учитывают также: 1) количество лейкоцитов и лимфоцитов – при значительной лейкопении и лимфопении применяют малые дозы кортикостероидных препаратов в сочетании с иммуномодуляторами, например, с тималином или Т-активином, или эти препараты вообще не назначают; 2) риск развития инфекционных осложнений – наличие хронического бронхита или хронической пневмонии, других хронических инфекций, которые могут обостриться на фоне медикаментозного угнетения иммунитета и представить дополнительную серьёзную опасность для жизни больного. В выборе доз кортикостероидных препаратов существенную помощь могут оказать иммунологические исследования, однако они являются малодоступными в большинстве лечебных учреждений. Оправданность риска проведения кортикостероидной терапии определяется, таким образом, лечащими врачами.

Применяют и другие схемы лечения кортикостероидами. В.С. Лобзиным с соавт. (1986) предложена схема лечения под названием: «Лечение аутоиммунных нервно-мышечных заболеваний адекватно большими дозами кортикостероидных препаратов с их дробно-прерывистым приемом».

Схема лечения:

1-й месяц лечения: преднизолон – 1,5 мг/кг массы тела в день с приемом препарата через два дня на третий, при этом суточная доза делится на два приема равного количества препарата: первый прием после завтрака, второй – после полдника.

2-й месяц лечения: 1 мг/кг массы тела через два дня на третий с соблюдением тех же условий;

3-й месяц лечения: 0,5 мг/кг массы тела;

4-6 месяцы: 0,25 мг/кг массы тела, после чего лечение кортикостероидами прекращают.

При данной схеме лечения достигается лучшее согласование времени действия препарата с суточными биоритмами человека, препарат легче переносится, реже возникают осложнения, достигается лучший терапевтический эффект, чем при использовании традиционной схемы.

Восстановительная терапия при СГБ должна начинаться с первых дней болезни. Главными ее задачами в ранней стадии заболевания являются предотвращение развития тугоподвижности, контрактур и патологических поз конечностей, путем активных (в соответствии с возможностями пациента) и пассивных движений во всех суставах с легким массажем мышц. После завершения периода нарастания парезов и параличей и стабилизации состояния больного может быть начато более активное восстановительное лечение, включающее в себя обычные методы лечения периферических парезов и параличей – ме-

ханотерапию в виде ЛФК и массажа, использование различного рода тренажеров, электростимуляцию.

Для лечения таких осложнений кортикостероидной терапии, как кандидоз слизистых оболочек, с успехом используют флуконазол – 100–200 мг/сутки в течение 10–14 дней.

Лечение диабетической невропатии.

Учитывая патогенез диабетической полиневропатии, становится очевидным, что основным видом профилактики и лечения данного осложнения сахарного диабета является оптимальный контроль углеводного обмена. Однако, даже в условиях контролируемой нормогликемии, постоянно сохраняются тканевые обменные нарушения, которые требуют также и специфической терапии [4]. При лечении диабетической полиневропатии мы использовали комплексный подход. Нами разработан алгоритм лечения больных с диабетическими невропатиями, применение которого дало значительный положительный эффект.

Направления лечебного воздействия

Компенсация гипергликемии: инсулин, производные сульфаниламидов.

Сосудистая и антиагрегантная терапия: трентал, реополиглюкин, компламин, тиклид, сулодексид, вессел – дуэ, курантил.

Метаболическая терапия: α-липоевая кислота, солкосерил, цито-мак и др.

Противоболевые средства: НПВП, анальгетики, седативные средства, антигистаминные препараты

Активация нервной регенерации и реиннервации: эссенциале, мильгамма, нейромультивит

Антихолинэстеразные препараты: прозерин, нейромедин, калимин

Немедикаментозное лечение: магнитотерапия, лазеротерапия, ИРТ, УФО, ДДТ, СМТ, электрофорез, ультразвук, электроаналгезия

Положительный терапевтический эффект наблюдали у 68% больных с различными проявлениями диабетической невропатии как при инсулинзависимом, так и при инсулиннезависимом сахарном диабете.

При этом особенно отчетливые изменения неврологического статуса отмечали при дистальной полиневропатии (83%). После курса достоверно уменьшались зоны гипестезии, снижался порог болевой и вибрационной чувствительности регрессировали трофические и двигательные нарушения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное клинко-электрофизиологическое обследование больных с различными формами иммунодефицитных и диабетических полиневропатий позволяет разработать оптимальный алгоритм лечения. Патогенетически обоснованный комплекс лечения данных больных приводит к наилучшему результату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nikitin S., Kutidze I.Z., Kraiushkina N.A. Central motor conduction time in severe forms of Guillain-Barre syndrome //Eur. Neurol. – 2001. – Vol.46, №1. – P. 39-42.
2. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Махова О.И. Демиелинизирующие невропатии у больных сахарным диабетом // Акт. Вопросы неврологии и нейрохирургии детского и подросткового возраста. Здравоохр. Башкорстана. – 2000. – №2, спец.вып. – С. 62.
3. Жулёв Н.М., Осетров Б.А., Жулёв С.Н. «Невропатии».Руководство для врачей. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – 415 с.
4. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия //Ж. неврол. и психиатрии. – 2000. – №10. – С. 57-64.

Поступила в редакцию журнала 10.06.2010

Рецензент: В.С. Митрофанов

