

Энцефаломиелополирадикулоневрит (ЭМПРН) представляет собой форму полиэтиологического полиневрита. Теория специфического возбудителя инфекционного полирадикулоневрита не была подтверждена экспериментально и в настоящее время не поддерживается, а представление об аллергическом происхождении этого заболевания пользуется всеобщим признанием. В ответ на проникновение патогенного возбудителя в организм возникают промежуточные аллергены, вызывающие образование антител. При встрече промежуточного аллергена со специфическим антителом происходит аллергическая реакция на уровне периферической нервной системы с нарушением ее функций [1]. Синдром может быть также осложнением различных инфекционных заболеваний, прививок белковыми препаратами, результатом лечения сульфаниламидами и антибиотиками. Литературные публикации утверждают, что основным патогенетическим механизмом синдрома является ауто-(гетеро-)иммунная, аллергически-гиперергическая тканевая реакция. Энцефаломиелиты чаще являются следствием иммунологических (аллергических) воздействий, что подтверждается частым их развитием при противооспенной вакцинации (практически все дети, обследованные авторами работы, в анамнезе в 2-4-летнем возрасте перенесли ветряную оспу и имели определенный титр антител против вируса ветряной оспы). Появление энцефаломиелитов характерно при развитии кори, краснухи, ветряной оспы. Таким образом, в патогенезе ЭМПРН значительная роль отводится аллергическо-гиперергической тканевой реакции в сочетании с интоксикацией организма.

Известно, что заражение ребенка цитомегаловирусом (ЦМВ) может происходить в результате антенатальной, пренатальной и перинатальной инфекции. Выделение огромных количеств ЦМВ со слюной и мочой делает таких детей опасным источником для окружающих.

Результаты ряда исследователей свидетельствуют о том, что ЦМВ способен долго сохраняться, а возможно, и репродуцироваться в лейкоцитах крови. Клеточная виремия является одной из форм латенции вируса. После проникновения вируса в клетку, интеграции ДНК вируса с геномом клетки-хозяина происходит репликация, транскрипция и трансляция вирусной информации и формирование нуклеокапсидов. Лишь 20% ДНК вируса входит в состав вирионов; остальная масса остается неиспользованной (Kaplan, 1964).

Гибель клетки происходит в результате разрыва мембраны, после чего освободившийся вирус инфицирует соседние клетки, а основная часть неиспользованной ДНК вируса и собственно вируса проникает в кровоток (виремия) и лимфоток. ЦМВ обладает достаточно высокими инвазивными свойствами.

При цитомегалии патологические изменения находят в сосудах мозга, веществе головного мозга, эпендимах желудочков и мозговых оболочках. Они носят воспалительный и дегенеративный характер.

В генезе патологических изменений большую роль играет поражение сосудов. Вирус оказывает токсическое действие на сосуды, что приводит к полнокровию, стазу, кровоизлияниям и коагуляционному некрозу вещества головного мозга с последующим обызвествлением. ЦМВ поражает клетки глии, эпендимы, ганглиозные клетки в субэпендимальных зонах, эндотелиальные и адвентициальные клетки сосудов. Клетки, пораженные вирусом, подвергаются специфическому метаморфозу, вокруг них развивается гранулематозный или гранулематозно-некротический энцефалит [2].

Таким образом, в случае манифестации ЦМВ инфекции отмечается значительная виремия с элиминацией вируса выделительными системами организма. Помимо виремии, наблюдается значительное количество свободной ДНК вируса в тканях и крови.

Несмотря на значительные успехи современной медицины в области лечения инфекционных и паразитарных заболеваний, проблема детоксикации и иммунокоррекции организма остается по-прежнему острой. Использование современных бактерицидных, противовирусных, противохламидийных средств является по сути своей этиологической терапией, направленной на причинный фактор болезни, но отнюдь не затрагивающей всех ее патогенетических звеньев.

При массивной гибели возбудителя в кровотоке и окружающие ткани поступает значительное количество генетически чужеродного материала, что и обуславливает дополнительную интоксикацию и антигенную нагрузку к уже имеющейся вследствие жизнедеятельности микроорганизмов и повреждения клеток. Все это говорит о важности детоксикационной терапии в случае воспалительных инфекционных поражений нервной системы.

Поиск новых веществ для энтеральной сорбции, обладающих селективной поглощающей активностью, является перспективным направлением в совершенствовании эфферентных методов детоксикации. Нервная ткань, а особенно ЦНС, очень чувствительна к изменению физиологического состава крови при повреждении гематоэнцефалического барьера вследствие сложности своей организации и интенсивности метаболических процессов. Как иммунологически привилегированное место, нервная ткань в случае нарушения гематоэнцефалического барьера становится аутоантигеном и приводит к нейросенсибилизации организма. Следовательно, детоксикационная эфферентная терапия весьма важна при проведении этиопатогенетического лечения заболеваний нервной системы, вызванных инфекционными и паразитарными агентами.

Для осуществления детоксикационной терапии в комплексном лечении ЭМПРН хитозан был выбран нами по следующим причинам.

На основании изучения продуктов гидролиза хитина крабов, креветки, высших и низших грибов был

сделан вывод о том, что структурным звеном хитина является ацетилглюкозамин, аминная группа которого расположена у C₂ [4]. Структурные единицы соединены между собой кислородным мостиком В-глюкозидной 1,4-связью и поочередно развернуты на 180°, образуя цепочку с периодом идентичности 10,4 А [5]. Таким образом, хитин построен аналогично целлюлозе, но отличается от нее тем, что у C₂ вместо OH-группы имеется NHCOCH₃-группа [5,6, 7].

В отличие от хитина в хитозане имеется два типа реакционноспособных групп, что создает возможность проведения более разнообразной его модификации. При синтезе эфиров на основе хитозана в реакцию вступают OH- и SH-группы. В то же время на хитозане можно осуществить строго направленный синтез производных по OH- или NH₂-группе. Этот линейный полиамин имеет высокую частоту реактивных OH- и NH₂-групп, нерастворим в воде при pH 7,0, но свободно растворим в кислой среде. При этом NH₂-группа дополнительно протонируется (H⁺) и становится высокоактивной (NH₃⁺).

Наибольший интерес в настоящее время представляют водорастворимые препараты хитозана, дающие вязкие, бесцветные, опалесцирующие растворы и гели. Вследствие того, что полисахариды, как правило, в кислых средах менее устойчивы, чем в щелочных, появляется возможность получения образцов полимера в широком диапазоне молекулярных масс. Возможность получения полимер-гомологов хитозана различной молекулярной массы имеет важное значение при использовании этого биополимера в медицинских целях, для получения биологически активных соединений на основе хитозана.

В эксперименте длительное скормливание хитозана животным в течение 12 месяцев не изменяло внешний их вид; поедаемость корма была одинаковой по сравнению с контрольной группой. Средняя масса тела опытной группы не отличалась от контрольной. Отмечена гипертрофия тестикул во втором периоде опыта (предположение о стимулирующем действии хитозана на гонады). Мышечная работоспособность была достоверно выше в опыте, чем в контроле. Тонус центральной нервной системы не отличался от контрольного (уровень суммационно-порогового показателя). Гематологические показатели не имели существенных различий с нормой и контролем. Это указывает на интактность крови к потреблению хитозана в качестве диеты. Морфологические и морфометрические исследования тканей и внутренних органов свидетельствуют о полной нетоксичности хитозановой диеты в течение длительного промежутка времени ее использования [8].

Таким образом, хитозан и его продукты выявляют свой нетоксический, биосовместимый эффект с адгезией к слизистой желудочно-кишечного тракта и могут быть использованы в качестве энтеросорбента.

Прямые измерения LD50 для перорального введения у крыс и мышей не позволили выявить смертельную дозу, так как даже при дозе 25 г/кг животные не погибали. LD50 для интраперитонеального введения оказалась очень высокой и равной 4,73±1,33 г/кг для крыс и 5,68±1,1 г/кг для мышей.

Установлено, что хитозан способен связываться с ДНК и другими полианионами, карбогидратные группы хитозана взаимодействуют с водорастворимыми белками.

Хитозаны со степенью дезацетилирования (СД) 65% и молекулярной массой (М.м.) 170 kD, СД 99% и М.м. 31 kD (аналогичные использованному в настоящей работе) связываются с эпителием прочно. Они повышают апикальную, но не базальную проницаемость мембраны и индуцируют перераспределение цитоскелетного F-актина в клетках. Это приводит к росту околкеклеточной проницаемости гидрофильных маркеров-молекул различной молекулярной массы. С увеличением М.м. и степени дезацетилирования полимера проницаемость маркеров через монослой клеток увеличивается [3]. Следовательно, вводя в просвет кишки хитозан, обладающий высокими мукоадгезивными свойствами, можно рассчитывать на усиление перераспределения вирусного материала, продуктов деградации как возбудителей, так и собственных субстанций организма из кровотока и лимфотока в просвет кишки, элиминацию продуктов деградации белков мозга и специфических антител к ним с последующим их выделением из организма.

При изучении механизма гипополипидемического эффекта на функции эпителиальных клеток при действии на них хитозанов установлено, что поведение полимеров заключается в их связывании и адсорбции структурными белками клеточных мембран, что приводит к структурной реорганизации этих функционально ассоциированных белков с последующим повышением околкеклеточного и трансклеточного транспорта субстанций.

При контакте хитозанов с клеточной поверхностью с целью определения механизма такого действия было выявлено, что происходит связывание карбогидратных групп полимера с водорастворимыми белками клеточной мембраны [9]. Хитозан действует как вещество, повышающее неспецифические механизмы защиты, что может быть использовано для лечения заболеваний [10].

Ряд исследователей получал адсорбент на основе хитозана в виде мембран, к которому ковалентно присоединялись аминокислоты триптофан и фенилаланин. Полученные адсорбенты были способны селективно извлекать из крови IgM и IgG, что очень важно при ряде аутоиммунных заболеваний. Такая хитозановая мембрана обладала высокой совместимостью с кровью и низкой адгезией к тромбоцитам [11].

Связывание и задержка токсинов и аутоантител *in situ* с помощью гелевых сорбентов существенно снижает антигенную нагрузку и аутоиммунное повреждение сосудистой и лимфатической систем сердца, головного мозга, печени и тем самым сохраняет функциональную активность клеточных маркеров [19].

Известно, что защита организма от токсинов может осуществляться следующими путями:

1. Прямая нейтрализация токсина защитными антителами.
2. Связывание токсина транспортными белками крови, липидами тканей.
3. Экскреция токсина через выделительные системы.
4. Перераспределение токсина в системах с целью отвлечения его от наиболее чувствительных органов и тканей.

5. Существование барьеров, препятствующих проникновению токсина в ту или иную ткань организма.

Практически все представленные механизмы работают в той или иной мере в зависимости от вида токсина, состояния самого организма, степени выраженности иммунного ответа.

В случае появления аутоантител перечисленные механизмы перестают быть эффективными, следствием чего может явиться прогрессивность течения заболевания. Прогрессивное течение неврологической патологии в большинстве своем носит аутоиммунный характер - аутонейросенсибилизацию с постоянной опсонизацией нервной ткани иммунными комплексами с последующей активацией системы комплемента, повреждением нервной ткани и высвобождением мозгового антигена. Как следствие образования нейроантигенов каскад нарушений повторяется, что клинически выражается прогрессивностью течения.

Получение сорбционных материалов на основе хитина-хитозана позволило разработать ряд сорбентов для экстракорпоральной и корпоральной детоксикации организма [12]. Возможности использования сорбентов способствовали высокая химическая и биологическая стойкость, механическая прочность, гидрофильность и возможность получения водорастворимых и водонерастворимых полимеров, возможность получения гелевой и гранулированной форм.

Применение в исследованиях хитозана со степенью дезацетилирования 75-90%, содержанием белка не менее 0,5%, зольностью 0,1-0,5%, молекулярной массой 80-800 kD позволило получить хорошие результаты сорбции спинно-мозговой жидкости и считать такие сорбенты сорбентами выбора [13]. Широкие возможности модифицирования молекулы хитозана позволяют применять их согласно поставленным задачам с эффектом селективной сорбции.

Водорастворимая форма хитозана обнаруживает высокую активность по связыванию микробных тел. Это качество создает высокий бактериостатический эффект. Остановка роста патогенной микрофлоры объясняется свойством хитозана формировать в микробных мембранах неконтролируемых потоков ионов, агглютинировать микробные тела. Механизм агглютинации идентичен склеиванию эритроцитов поликатионами [15].

Различная величина отрицательного заряда микроорганизмов, различия в плотности N-ацетилглюкозаминовых рецепторов на их мембране объясняет разную агглютинацию, а следовательно, различную степень подавления роста. Универсальный механизм селективного связывания хитозана с рецепторами Сахаров на клеточной мембране обеспечивает бактериостатический эффект практически на любом виде микроорганизмов [13]. Особо важным результатом является обнаружение рядом авторов мощного анти-ЛПС эффекта. Известно, что хитин способен извлекать из модельного раствора до 76% бактериального эндотоксина [16].

Желудочно-кишечный тракт играет немаловажную роль в санации организма, обеспечивая трансмембранный перенос токсинов бактериальной или иной природы, вирусов в силу концентрационных, осмотических, ионных градиентов из крови и лимфы и выведение их из организма. В этой ситуации важно фиксировать токсин в просвете кишки, предотвратив его обратное поступление в кровоток и лимфоток. Введение в просвет кишки сорбента, особенно в гелевой форме, бесспорно, способствует усилению детоксикационных свойств последней. Жидкие сорбенты по сравнению с твердыми имеют определенные преимущества: площадь взаимодействия со слизистой оболочкой кишки значительно выше у жидких сорбентов в силу их физических свойств. Адгезия хитозана на поверхности слизистой оболочки кишки способствует лучшей пенетрации токсина, вируса в отличие от сорбента, не обладающего мукоадгезивной активностью. Площадь соприкосновения геля - слизистая оболочка значительна и может достигать до 10 000 кв. см [17].

Определенный интерес представляют вопросы кинетики аутоантител через эпителиальную выстилку слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и фиксации их модифицированным хитозаном. В этой связи, например, получение хитозан-триптофанового (фенилаланинового) комплекса может быть перспективным методом в терапии энцефаломиелополирадикулоневритов вирусной природы, имеющих аутоиммунный характер генеза.

Цель исследования. Установить эффект детоксикации сеансов энтеросорбции с помощью гелевой формы хитозана при энцефаломиелополирадикулоневритах.

Методика исследования. Авторы определяли эффективность включения в комплексную терапию ЭМПРН хитозана на базе детского психоневрологического отделения городской больницы скорой медицинской помощи г. Красноярск. Осуществлялось комплексное лечение детей с диагнозом: нейроинфекция цитомегаловирусной (хамидийной, токсоплазмозной) этиологии с энцефаломиелополирадикулоневритическим синдромом, прогрессивное течение, стадия обострения.

Опытная группа, состоящая из 12 человек (5 мальчиков и 7 девочек) в возрасте от 6 до 12 лет, наряду с традиционной терапией получала хитозан. Контрольную группу составили 10 детей аналогичного возраста, леченных традиционно по схеме: назначение курсами макролидов (рулид, ровомицин, сумамед, доксициклин, циклоферон). Всем больным назначались детоксикационная, дегидротационная, сосудистая, восстановительная терапия, применялись нейроэнергетики, витамины группы «В», метаболические препараты, физиопроцедуры, лазеротерапия, при необходимости противосудорожные препараты.

В комплексное лечение включались 1% и 2% гели хитозана (хитозан мелкодисперсный пищевой, степень дезацетилирования не менее 75%, М.м. 180 kD, pH 6,5, синтезированный в лаборатории кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией КрасГМА). Десять детей получали хитозан в дозе 50 мл 1% гелевого раствора 3 раза в день за 1,5 часа до еды курсом 10 дней, два ребенка - в дозе 50 мл 2% гелевого раствора 3 раза в день за 1,5 часа до еды курсом 10 дней.

Результаты исследований. Серологический анализ крови детей опытной группы показал, что у 7 детей имела место положительная реакция на ЦМВ инфекцию, у 3 детей был выявлен токсоплазмоз, у двух детей - хламидийная инфекция. В пяти случаях (41,7%) выявлена специфическая фракция IgM, что указывает на острое течение процесса, в 7 случаях (58,3%) - фракция IgG, свидетельствующая о хроническом течении заболевания.

При поступлении дети предъявляли жалобы на головную боль, тошноту, снижение аппетита, раздражительность, плаксивость, непроизвольное подергивание мышц туловища и лица, длительную лихорадку разной степени выраженности.

При объективном обследовании в соматическом статусе определялись желтушность кожи ладоней и стоп и сыпь аллергического характера.

В неврологическом статусе выявлены у большинства детей симптомы внутричерепной гипертензии (оболочечный синдром), глазодвигательные нарушения, парез 7-й и 12-й пар черепно-мозговых нервов (ЧМН) по центральному типу, бульбарные нарушения, отмечались напряжение длинных мышц спины и их фасцикулярные подергивания, корешковые симптомы. Наблюдались расстройства чувствительности по проводниковому типу с уровня D5-D6 с нарастанием степени гиперестезии в дистальных отделах конечностей. Определялись симптомы натяжения длинных нервных стволов Лассега и Вассермана. Характерны вегетативные расстройства в виде гипергидроза, тахикардии, акроцианоза. Двигательные расстройства проявлялись слабостью малоберцовых мышц, нижним периферическим парепарезом разной степени выраженности. В трех случаях фиксировались генерализованные эпилептические припадки. При анализе глазного дна отмечались гиперемия сосков зрительных нервов, расширение, полнокровие, инъекция вен. На ЭЭГ у всех детей - явления дизритмии корковой активности, острые, медленные волны, в 7 наблюдениях (58%) - билатерально синхронные пароксизмы.

В момент поступления детей в стационар в периферической крови отмечался лейкоцитоз, повышенное СОЭ, эозинофилия, редко моноцитоз.

При приеме гелевого раствора хитозана в опытной группе детей явления интоксикации снимались через 4-5 дней после начала приема полимера (более выраженный регресс происходил при употреблении 2 % геля хитозана), быстро регрессировали аллергические и вегетативные проявления - сыпь, гипергидроз, акроцианоз кожи. В контрольной группе подобный эффект отмечался на 9-Ю-й день лечения. Регресс органической неврологической симптоматики при приеме хитозана происходил также на 5-6 дней быстрее, чем у детей контрольной группы. Из десяти детей контрольной группы 4 (25%) выписались домой с остаточными явлениями органической симптоматики - сохранялись слабость малоберцовой группы мышц, снижение коленных и ахилловых рефлексов. В опытной группе только два ребенка (16,6%) были выписаны с остаточной неврологической симптоматикой. При анализе клеточного состава крови у детей опытной группы обнаружено стойкое снижение числа эозинофилов с 4-5% до верхней границы нормы (1-2%). В контрольной группе картина эозинофилии после лечения оставалась на прежнем уровне (4-5%) либо прогрессировала. Снижение числа эозинофилов в опытной группе свидетельствует об эффективной элиминации экзогенного и эндогенного антигенного материала.

Важно отметить, что увеличение в диете концентрации полимера до 2% повышает эффект регрессии инфекционно-аллергической симптоматики.

Включение хитозана в диету способствует быстрой (в течение 4-5 дней) детоксикации организма независимо от вида паразитарного агента и проявлению эффекта десенсибилизации.

Энтеральный прием полимера сокращает у детей опытной группы объем неврологической симптоматики до полного регресса на 5-6 дней быстрее, чем в контроле, что составляет 20% времени пребывания в стационаре.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности энтеральной сорбции гелевыми растворами хитозана вероятных продуктов вирусов и простейших паразитов, антител к ним и аутоантител к нервной ткани, материала разрушенной нервной ткани в случае нейроинфекции с инфекционно-токсико-аллергическим энцефаломиелополирадикулоневритом и позволяют рекомендовать включение этого природного полимера в комплексную

терапию ЭМПРН воспалительно-инфекционного генеза.

Эффективность традиционного и комплексного методов терапии ЭМПРН

Критерий	Опытная группа детей, получавшая комплексную терапию (12 человек)	Контрольная группа детей, получавшая традиционную терапию (10 человек)
Полный регресс неврологической симптоматики	83,4% детей	75% детей
Регресс интоксикационно-аллергических проявлений	в течение 4-5 дней	в течение 9-Ю дней
Средний койко-день	20 дней	25 дней
Регресс эозинофилии	1-2% (верхняя граница нормы)	4-5% и прогрессирование