

УДК 616.832-08-079.4

ЧЕРНИЙ В.И., ШРАМЕНКО Е.К., БУВАЙЛО И.В., ОСТРОВАЯ Т.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ РЯДА ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В последнее время отмечается непрерывный рост численности демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Так, заболеваемость рассеянным склерозом (РС), одним из самых распространенных демиелинизирующих заболеваний, за последние 70 лет выросла в 5 раз [9]. К числу этих заболеваний относятся также и острая и хроническая демиелинизирующие полинейропатии, которые поражают людей молодого трудоспособного возраста и являются инвалидизирующими заболеваниями. Отмечается заметное увеличение возникновения новых случаев.

Демиелинизация — один из универсальных механизмов реакции нервной системы на патологическое воздействие. Болезни миелы подразделяются на две основные группы — миелопатии и миелокластии. Миелопатии связаны с биохимическим дефектом строения миелы, как правило, генетически обусловленным. В основе миелокластических (или демиелинизирующих) заболеваний лежит разрушение нормально синтезированного миелы под влиянием различных воздействий, как внешних, так и внутренних. Подразделение на эти две группы весьма условно, так как первые клинические проявления миелопатий могут быть связаны с воздействием различных внешних факторов, а миелокластии, вероятнее всего, развиваются у предрасположенных лиц [2]. Разрушением миелы сопровождаются также и другие состояния, но при этом отсутствует воспалительная реакция. К числу этих заболеваний относятся не только генетически детерминированные дефекты метаболизма миелы, но и токсические воздействия, например монооксидом углерода, и условно-патогенная вирусная инфекция олигодендроцитов (например, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия) на фоне несостоятельности иммунитета. В настоящей работе мы не будем останавливаться на механизмах повреждения миелы при миелопатиях, т.к. они требуют принципиально иного подхода к диагностике и лечению.

Непосредственная причина демиелинизации в настоящее время не установлена. Результаты многочисленных исследований как отечественных, так и зарубежных авторов позволяют считать аутоиммунный механизм ключевым в развитии демиелинизирующих заболеваний нервной системы. В

целом патогенез развития указанных заболеваний можно свести к следующему: воздействие некоего пускового фактора (вероятнее всего, инфекционного агента: вируса (вирусов?) при рассеянном склерозе, вируса либо *Campylobacter jejuni* при синдроме Гийена — Барре) благодаря феномену молекулярной мимикрии — антигенному сходству с тканями макроорганизма приводит к выработке антител против миелы собственной нервной системы. В патологическом процессе принимает участие система комплемента и противовоспалительных цитокинов. Аутоантитела, взаимодействуя с клеточными рецепторами, функционально связанными с проведением возбуждения по нервам, опосредуют процесс демиелинизации. Это реализуется путем антителзависимой клеточной цитотоксичности и активации системы комплемента с последующим выбросом медиаторов воспаления. Таким образом, при демиелинизирующих заболеваниях в крови больных обнаруживаются самые разнообразные агенты, разрушающие миелы как прямо, так и опосредованно [7].

С учетом вышеописанного механизма повреждения миелы возможно несколько направлений терапии демиелинизирующих заболеваний. Патогенетическая терапия представлена следующими группами: превентивная терапия при РС, включающая бета-интерфероны, копаксон и иммуноглобулин; гормонотерапия с целью купирования обострений РС; плазмаферез в лечении как демиелинизирующих заболеваний периферической нервной системы (ПНС), так и РС; комбинированная терапия. Кроме того, применяется симптоматическая терапия, направленная на восстановление той или иной функции, а также метаболическая терапия, применяемая при любом поражении нервной системы.

Цель работы: оценить различные варианты лечения больных демиелинизирующими заболеваниями центральной (ЦНС) и периферической нервной системы, определить оптимальный для каждого из них.

Материал и методы

Исследование проводилось в условиях дневного стационара на клинической базе кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО ДонНМУ — отделении

активных методов детоксикации ДОКТМО. Проанализированы результаты лечения 92 больных с демиелинизирующими процессами в ЦНС и ПНС за период с 2005 по первое полугодие 2007 г. включительно. Из них 36 мужчин и 55 женщин в возрасте от 17 до 65 лет. В исследуемую группу включены больные со следующими нозологиями:

- острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП) (синдром Гийена — Барре) — 8 человек, в том числе один больной с восходящим типом Ландри;
- острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — 3 человека;
- хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — 16 человек;
- рассеянный склероз — 64 человека.

Всем больным выполнялись рутинные методы клинического обследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проведена 68 больным. Компьютерная томография (КТ) выполнена 24 больным из всех групп. Люмбальная пункция проводилась 39 больным. Выполнялся лабораторный анализ спинномозговой жидкости (СМЖ). Все больные были осмотрены окулистом. Базисная терапия назначалась по показаниям согласно протоколам для каждой нозологии. Плазмаферез проводился в остром периоде ХВДП, ОРЭМ, при обострении РС, в фазе плато при ОВДП. Показанием к проведению сеансов плазмафереза являлась неэффективность проводимой ранее терапии.

В группе больных, страдающих рассеянным склерозом, выделены подгруппы с различной кратностью госпитализации. Так, из 64 человек 41 госпитализировали однократно, 23 — от 2 до 6 раз за указанный промежуток времени.

При постановке диагноза «синдром Гийена — Барре» мы использовали критерии ВОЗ 1993 г.: у всех больных имели место прогрессирующая мышечная слабость в верхних и нижних конечностях и арефлексия.

В диагностике рассеянного склероза были использованы критерии McDonald et al. (2001), основанные на комплексном анализе клинической картины и данных МРТ, отражающих «рассеянность процесса во времени и пространстве». Достоверный рассеянный склероз (с 2 и более атаками и 2 клинически определяемыми очагами) был выставлен 38 больным, 26 больным — вероятный (2 обострения и один очаг, определяемый клинически).

По типу течения рассеянного склероза выделены больные с рецидивирующе-ремиттирующим типом — 59 человек и вторично-прогрессирующим типом — 5 человек.

Все больные имели цереброспинальную форму заболевания и госпитализировались в период обострения.

Острый рассеянный энцефаломиелит был диагностирован на основании быстрого развития кли-

ники поражения пирамидной системы и мозжечка у больных, перенесших за 2–3 недели до госпитализации ОРВИ. У 2 из них при исследовании методом ПЦР обнаружен вирус Эпштейна — Барр.

При постановке диагноза хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии были использованы диагностические критерии по D. Cornblath et al. (1991):

1. Обязательные клинические критерии:
 - прогрессирующая симметричная мышечная слабость в верхних и нижних конечностях в течение 2 месяцев и более;
 - гипорефлексия либо арефлексия.
2. Обязательные лабораторные критерии:
 - повышение уровня белка в СМЖ более 45 мг/дл (у всех больных);
 - замедление скорости проведения возбуждения по нервам менее 70 % от нормы (у 3 больных);
 - биопсия сурального нерва с признаками демиелинизации и ремиелинизации.
3. Обязательные критерии исключения:
 - наличие системного заболевания или токсического воздействия;
 - наличие нейропатии в семейном анамнезе;
 - картина биопсии нерва противоречит диагнозу.

Таким образом, диагноз ХВДП у 13 больных расценен как возможный (наличие обязательных критериев включения, исключения и одного из 3 лабораторных критериев), у 3 больных — как вероятный (наличие обязательных критериев включения, исключения и двух из 3 лабораторных).

Эффективность лечения оценивалась отдельно по нозологиям. Основным критерием служила шкала оценки мышечной силы в баллах.

Шкала оценки мышечной силы [4]:

- 5 баллов — мышечная сила сохранена;
- 4 балла — мышечная сила несколько снижена, объем движений полный;
- 3 балла — сила мышц значительно снижена, объем движений умеренно ограничен;
- 2 балла — сила мышц резко снижена, объем движений резко ограничен;
- 1 балл — движения едва возможны;
- 0 баллов — паралич.

Степень инвалидизации больных рассеянным склерозом оценивалась с использованием **шкалы EDSS (Expanded Disability Status Scale) по Куртке**. По шкале EDSS 10 баллов соответствуют летальному исходу, 0 баллов — отсутствию нарушений.

Результаты исследования

МРТ выполнена 59 больным с РС, из них изменения были выявлены у 55 больных. Картина, обнаруженная при проведении МРТ, характерна для данного заболевания: очаги повышенного МР-сигнала — в T₂-режиме, пониженного МР-сигнала — в T₁-режиме. Очаги локализовались перивентрикулярно, а также в лучистом венце и имели диаметр от 2 до 15 мм. В одном случае указанные очаги сочетались с менингиомой. При КТ лишь в 3 случаях обнаруже-

ны изменения в виде атрофии коры и расширения желудочков. У остальных (21 больной) изменений на КТ не обнаружено, хотя у 12 из них — характерные изменения для демиелинизирующего заболевания на МРТ.

Изменения СМЖ отмечены у 5 больных с синдромом Гийена — Барре. При поступлении в ликворе обнаруживалось повышенное количество клеточных элементов (10–17 в камере), в основном за счет лимфоцитов, а также повышенное количество белка (до 1,68 г/л). При проведении контрольной пункции перед выпиской эти показатели снижались практически до нормы. У всех больных ХВДП также отмечено повышение белка в ликворе от 45 до 71 мг/дл при цитозе не выше 10 клеток в 1 мл.

При офтальмоскопии у всех больных рассеянным склерозом обнаружена атрофия зрительных нервов различной степени выраженности.

Больные с синдромом Гийена — Барре (8 чел.) поступали в различные сроки от начала заболевания (от 1 недели до 1 месяца). У всех отмечались периферический тетрапарез со снижением мышечной силы до 2,5–2 баллов, бульбарный синдром в случае восходящего типа Ландри, чувствительные нарушения в конечностях (от гиперпатии до выраженной гипестезии). Никто из данной группы не нуждался в реанимационных мероприятиях. С целью лечения назначались метаболические (актовегин 10 мл в/в или солкосерил 5–10 мл в/в), вазоактивные (кавинтон — 1 табл. 3 р/день) и нестероидные противовоспалительные препараты, витаминотерапия. Всем проводился плазмаферез фракционным методом с использованием центрифуги со скоростью 2000 оборотов в минуту продолжительностью 15 минут. За один сеанс удалялось 25–40 % объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Каждому больному выполнялось от 3 до 7 сеансов ПА. Интервал между процедурами плазмафереза 3–4 дня. Замещение ОЦП осуществлялось изотоническим раствором натрия хлорида или растворами Рингера, Фокса в двукратном объеме по сравнению с удаленной плазмой. В случае гипокалиемии, сопровождающейся изменениями на ЭКГ, тахикардией, экстрасистолической аритмией или другими нарушениями ритма, предварительно вводили препараты калия (растворы Дарроу, Хартмана и др.). Замещение кристаллоидами было возможно при проведении первых 2–3 сеансов плазмафереза. Затем, как правило, развивалась гипопроотеинемия, уровень белка в плазме крови снижался на 20–22 % от исходного, что требовало введения 10% раствора альбумина или нативной свежемороженой плазмы. Четырем больным плазмаферез был проведен спустя 3 недели от начала заболевания. Другим четверым больным, поступившим спустя 1 месяц от начала заболевания, плазмаферез выполнялся при поступлении. Во всех случаях отмечена положительная динамика: нарастание мышечной силы до 3–4 баллов, заметный регресс чувствительных нарушений.

Все больные с **ОРЭМ** (3 чел.) поступили с центральным нижним парапарезом со снижением мышечной силы до 2,5 балла, атактическим синдромом, рассеянной неврологической симптоматикой со стороны черепно-мозговых нервов спустя 7–10 дней от начала заболевания. В структуре лечения все получали следующую терапию: дексаметазон 12 мг в/м в течение 5 дней, затем уменьшая на 4 мг каждые 3 дня до полной отмены, одной больной проводились 2 сеанса плазмафереза до назначения стероидов. Кроме этого, больные получали метаболические препараты (актовегин 10 мл в/в или солкосерил 5–10 мл в/в) и трентал 5,0 на физрастворе в/в кап., а также циклоферон 2,0 мл 12,5% р-ра в/м в качестве интерферонотена. По результатам лечения отмечено нарастание мышечной силы до 3,5–4 баллов, снижение выраженности атактического синдрома.

В группе больных с **хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией** (16 чел.) сроки госпитализации варьировали от 2 месяцев до 2 лет с начала заболевания. Основное проявление заболевания: периферический тетрапарез до 3 баллов, в 3 случаях — нижний парапарез со снижением мышечной силы до 2,5–3 баллов; у 7 больных — нарушение чувствительности в конечностях (гипестезия). В структуре лечения больные этой группы получали сосудистые (кавинтон 1 табл. 3 р/день), метаболические (актовегин 10 мл в/в, солкосерил 5–10 мл в/в, милдронат 5 мл в/в) и ноотропные препараты. 9 больных, кроме этого, получали дексаметазон в дозе 12 мг, 4 больным выполнялся плазмаферез по вышеописанной методике 2 раза в неделю. Значимых различий в результатах лечения этой группы больных не отмечено. Регрессировала степень выраженности парезов у 7 больных, получавших стероиды, и 2 больных, прошедших сеансы плазмафереза, в среднем на 1 балл. Чувствительные нарушения у всех сохранились.

Наиболее интересными представляются результаты лечения больных рассеянным склерозом. Госпитализация проводилась в сроки от 2 месяцев до 18 лет от начала заболевания в период обострения.

В неврологическом статусе преобладали симптомы поражения пирамидной системы в виде центральных пара- и тетрапарезов до 3,5–3,0 балла, атактические нарушения, поражения зрительных нервов, чувствительных нарушений.

Все пациенты получали трентал 5,0 на 200 физраствора в/в кап., метаболические препараты (актовегин 10 мл в/в либо солкосерил 5 мл в/в), циклоферон 12,5% 2 мл в/м по схеме, а также симптоматическую терапию в зависимости от имеющихся нарушений. Выделены группы больных, в схему лечения которых:

— включен плазмаферез — 7 чел. (10,8 %);

— плазмаферез с последующим назначением стероидов (пульс-терапия солумедролом 500–1000 мг в 400 мл физраствора в/в кап. в течение 3–7 дней) — 9 чел. (14,2 %);

— только стероиды (пульс-терапия либо дексаметазон 32 мг в/м со снижением дозы по схеме: 16 мг — 2 дня, 8 мг — 2 дня, 4 мг — 2 дня, 2 мг — 2 дня) — 32 чел. (50 %);

— плазмаферез и препараты иммуноглобулина (иммуноглобулин G человеческий для в/в вливаний 200–400 мг/кг в сутки в/в капельно) — 5 чел. (8,3 %);

— пациенты получали только базовую терапию — 11 чел. (16,7 %).

Препараты иммуноглобулина вводились пациентам с небольшой давностью заболевания (до 1 года) преимущественно молодого возраста (не старше 30 лет).

В результате лечения выраженное улучшение (на 1 балл) наблюдалось у пациентов, получавших стероиды (сол-медрол при тяжелых обострениях, дексаметазон при среднетяжелых) после сеансов плазмафереза. Так, у 27 из 32 пациентов этой группы с ремиттирующе-рецидивирующим типом течения заболевания средний балл до лечения составил $5,0 \pm 0,2$, после лечения — $4,00 \pm 0,15$. В неврологическом статусе отмечалось нарастание мышечной силы в конечностях, уменьшение выраженности атактического синдрома. У 5 пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения состояние осталось практически без динамики.

Улучшение в среднем на 0,5 балла отмечено у больных, получавших иммуноглобулин G внутривенно после 2 сеансов плазмафереза с интервалом между сеансами 5 дней: до лечения — $4,5 \pm 0,1$, после лечения — $4,00 \pm 0,15$. Сопоставимые результаты (до лечения — $4,00 \pm 0,05$, после — $3,5 \pm 0,1$) получены у пациентов, курс лечения которых включал пульс-терапию.

У 3 больных, которым проводили только плазмаферез (3 сеанса с интервалом в 5 дней по вышеописанной методике), наблюдалось улучшение по шкале EDSS на 0,5 балла после 2-го сеанса. У получавших только базовую терапию (имели место противопоказания к проведению плазмафереза и применению стероидов) состояние оставалось практически без динамики.

Выводы

Полученные результаты соответствуют рекомендациям международных протоколов. Так, при острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (синдром Гийена — Барре) альтернативными методами лечения являются программный плазмаферез и препараты иммуноглобулина. По нашим наблюдениям, убедительный эффект получен у больных, которым плазмаферез проводился в фазе плато.

При ХВДП, напротив, лучшие результаты получены при применении стероидной терапии. Применение плазмафереза эффективнее при проведении его в более ранние сроки от начала заболевания.

У больных с ОРЭМ во всех случаях достигнута положительная динамика.

Терапия рассеянного склероза наиболее показательна в плане дифференцированного подхода. Пациентам с ремиттирующе-рецидивирующим типом течения можно рекомендовать проведение сеансов низкообъемного плазмафереза в период обострения с последующим назначением стероидной терапии. В дебюте РС у лиц молодого возраста предпочтительнее сочетание плазмафереза с последующим курсом внутривенного иммуноглобулина.

В свете вышесказанного наши дальнейшие исследования будут направлены на поиск маркеров демиелинизирующего процесса, позволяющих предсказать реакцию на определенную схему лечения, в каждой конкретной стадии заболевания. Это позволит наиболее оптимально использовать методы лечения, многие из которых являются достаточно дорогостоящими и обладают определенными побочными эффектами.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы // *Consilium Medicum*. — 2002. — № 2. — С. 5-6.
 2. Гусев Е.И., Лаш Н.Ю., Бойко А.Н., Демина Т.Л. Роль поражений периферической нервной системы в клинике рассеянного склероза // *Рассеянный склероз*. — 2003. — № 2. — С. 47-51.
 3. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Современные критерии ранней диагностики достоверного рассеянного склероза (1 сообщение) // *Международный неврологический журнал*. — 2005. — № 1. — С. 70-85.
 4. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Современные подходы к лечению рассеянного склероза (2 сообщение) // *Международный неврологический журнал*. — 2006. — № 2. — С. 23-35.
 5. Карлов В.А. Неврология: Рук-во для врачей. — М., 2002. — С. 60.
 6. Новикова Р.И., Черний В.И., Шраменко Е.К., Костенко В.С., Логвиненко Л.В. Применение эфферентных методов терапии при критических состояниях. Метод. рекомендации. — Донецк, 1999. — 59 с.
 7. Пирадов М.А. Синдром Гийена — Барре: диагностика и лечение // *Неврологический журнал*. — 2001. — № 2. — С. 4-9.
 8. Подчуфарова Е.В. Достижения в диагностике и лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии и других иммунологически опосредованных невропатий // *Неврологический журнал*. — 2003. — № 3. — С. 59-63.
 9. Черний В.И., Шраменко Е.К., Бувайло И.В., Коношевич О.В., Островая Т.В., Логвиненко Л.В. Применение плазмафереза в лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2007. — № 1(Д). — С. 59-63.
 10. Шмидт Т.Е. Лечение рассеянного склероза // *Русский медицинский журнал*. — 2001. — № 9. — С. 1-12.
 11. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2003. — С. 56-69.
 12. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — С. 443-450.
- Получено 13.01.12 □