

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью

Н.А. Супонева, С.С. Никитин, М.А. Пирадов, Д.М. Меркулова

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) относится к приобретенным аутоиммунным демиелинизирующим заболеваниям периферической нервной системы. Частота встречаемости ее составляет 1–3 на 100 тыс. населения в год.

В типичных случаях заболевание начинается исподволь, развивается медленно и протекает монофазно. При осмотре обнаруживаются нарастающий вялый симметричный тетрапарез, больше выраженный в дистальных отделах конечностей, полиневритический тип расстройств чувствительности, сухожильная арефлексия и мышечные гипотрофии. В 30% случаев на фоне медленного прогрессирующего развития болезни отмечаются

приступообразные обострения. Абсолютных диагностических критериев ХВДП не существует. При установлении диагноза, помимо характерного анамнеза, учитывают данные исследования спинномозговой жидкости, в которой обнаруживается повышение содержания белка (>50 мг/дл) и белково-клеточная диссоциация. Основным диагностическим методом, подтверждающим первичное генерализованное демиелинизирующее поражение периферических нервов при ХВДП, по-прежнему остается электронейромиография (ЭНМГ).

По данным литературы, у 16–20% больных с установленным диагнозом ХВДП заболевание характеризуется **острым развитием** и быстрым нарастанием мышечной слабости в течение первых 4 нед от начала болезни [8, 11]. При подобном развитии ХВДП основные симптомы болезни напоминают синдром Гийена–Барре или острую воспалительную демиелинизирующую невропатию (ОВДП). С другой стороны, в 8–16% случаев ОВДП после первоначального улучшения или стабилизации состояния на фоне проведения плазмафереза либо введения иммуноглобулинов G наблюдаются периоды ухудшения в неврологическом статусе, описываемые как “колебания состояния, связанные с терапией” [4]. Одной из особенностей ХВДП является редкое вовлечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры, заканчивающееся проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Ряд авторов предлагают даже ставить под сомнение диагноз ХВДП в

случае развития у пациента дыхательной недостаточности [7].

ХВДП, так же как и ОВДП, относится к состояниям, поддающимся лечению. Несмотря на то что в основе обоих заболеваний лежит аутоиммунный демиелинизирующий процесс периферических нервов воспалительного характера, лечение при этих формах значительно различается. Если при ХВДП использование больших доз кортикостероидов является правилом, то их назначение при ОВДП считается ошибкой. Для обоих заболеваний показано назначение иммуноглобулинов G и проведение плазмафереза. Правильный диагноз и адекватная терапия при ХВДП определяет дальнейшую судьбу больного: в 26% случаев наступает полная, а в 61% – частичная ремиссия [6, 10]. Однако у 13% больных, несмотря на комплексную иммуносупрессивную терапию, состояние может ухудшаться как на фоне необходимого снижения доз принимаемых препаратов, так и при торпидности заболевания, что приводит к инвалидизации [12].

Таким образом, дифференциальная диагностика ХВДП и ОВДП является сложной и крайне важной задачей, так как установление правильного диагноза определяет выбор патогенетической терапии. В настоящей статье мы представляем уникальное наблюдение случая тяжелой формы рецидивирующей ХВДП с острым началом, характеризовавшимся развитием тетраплегии, нарушений глотания и дыхательной ИВЛ.

Наталья Александровна Супонева – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии ГУ НИИ неврологии РАМН.

Сергей Сергеевич Никитин – докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патологии мотонейрона ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН.

Михаил Александрович Пирадов – докт. мед. наук, профессор, зам. директора ГУ НИИ неврологии РАМН по научной работе, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии ГУ НИИ неврологии РАМН.

Дина Мироновна Меркулова – докт. мед. наук, руководитель Центра диагностики и лечения заболеваний периферической нервной системы им. Б.М. Гехта ДМО ОАО “РЖД”.

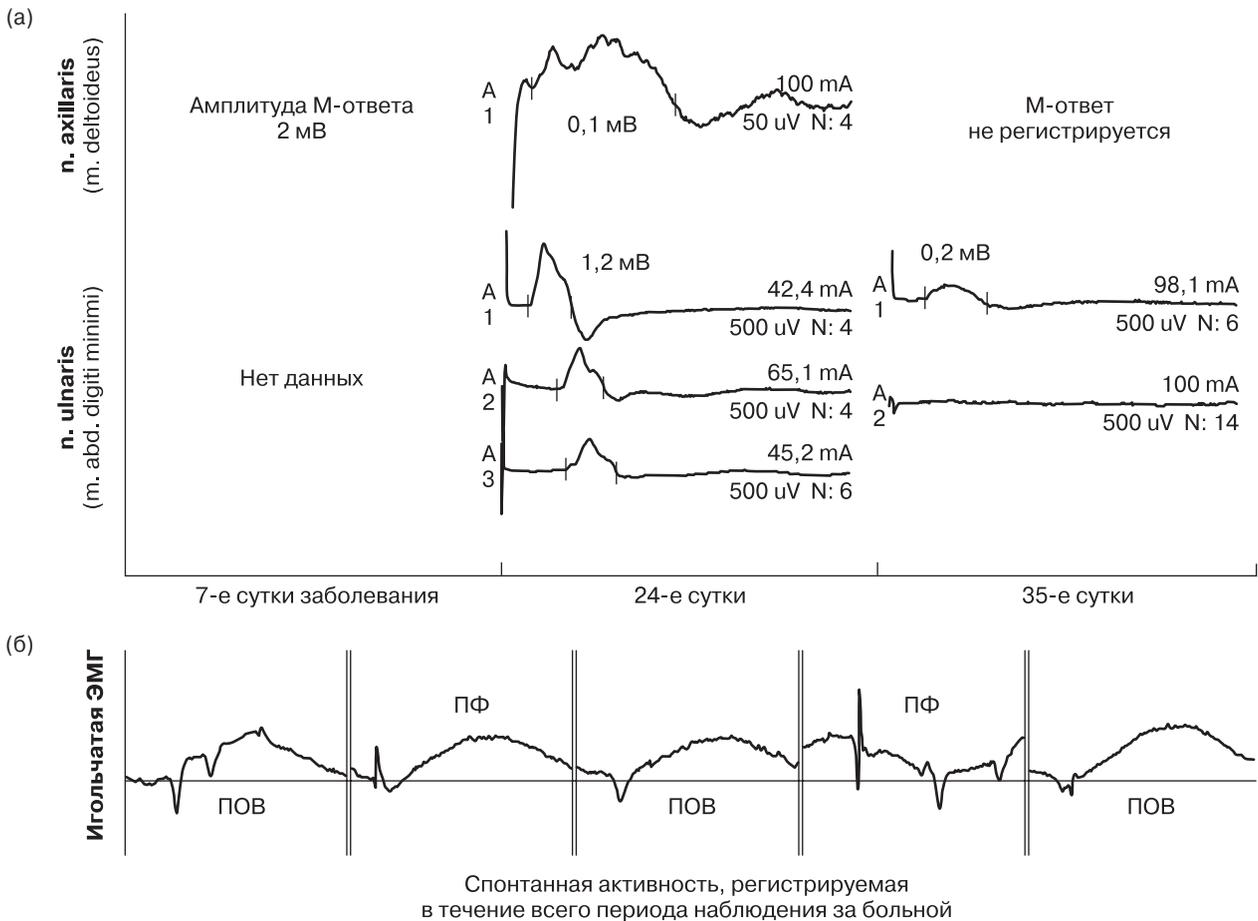


Рис. 1. Данные ЭНМГ-исследования. а – стимуляционная электронейрография (n. axillaris и n. ulnaris) в динамике. В обоих исследованных нервах отмечается снижение амплитуды М-ответа (норма для n. axillaris >3,5 мВ, для n. ulnaris >6 мВ) при нормальных латентности и скоростях распространения возбуждения. б – игольчатая электромиография. Определяется спонтанная активность, регистрируемая в течение всего периода наблюдения за больной.

Больная В.О., 32 лет, с детства страдала частыми ангинами. С 2000 г. отмечала кратковременные, самостоятельно купирующиеся эпизоды болей в крупных и мелких суставах рук и ног, возникающих, как правило, на фоне простудных заболеваний. После рождения второго ребенка, в декабре 2005 г., на фоне повышения температуры тела вновь отметила эпизод артралгии, по поводу чего обратилась в Институт ревматологии РАМН. Ревматолог не выявил данных за соответствующую профильную патологию как по данным осмотра, так и по результатам стандартных ревмопроб. Единственным отклонением в иммунологическом анализе была впервые выявленная поликлональная криоглобулинемия. Состояние пациентки было расценено как реактивный полиартрит. Через

2 мес, 7 февраля 2006 г., на фоне респираторной инфекции вновь повысилась температура до 38°C, после чего через три дня на фоне нормализации температуры возникла и стала нарастать слабость в проксимальных отделах рук и ног. Больная обратилась в районный диагностический центр, где при осмотре невропатологом была заподозрена полиневропатия и проведено электронейромиографическое (ЭНМГ) обследование, выявившее нервный уровень поражения (рис. 1). С подозрением на синдром Гийена-Барре пациентка была госпитализирована в городскую больницу.

При поступлении выявлялся вялый, преимущественно проксимальный тетрапарез со снижением сухожильных рефлексов без чувствительных расстройств и симптомов натяже-

ния. Был назначен дексаметазон в дозе 16 мг/сут дробно, но состояние продолжало постепенно ухудшаться. На 11-й день болезни была выполнена люмбальная пункция – содержание белка и цитоз были в норме, белково-клеточной диссоциации не обнаружено. На 13-й день заболевания с направляющим диагнозом “синдром Гийена-Барре” для проведения плазмафереза и дальнейшего лечения пациентка была переведена в НИИ неврологии РАМН.

При поступлении в Институт в неврологическом статусе выявлялся вялый тетрапарез со снижением силы в проксимальных отделах рук и ног до 3,5 баллов, в кистях и стопах – 4 балла. Сила мышц шеи и туловища не была изменена, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила 94,8% от должных

величин. Гипотрофий мышц не наблюдалось. Сухожильные и периостальные рефлексы на руках и коленные рефлексы не вызывались, ахилловы – снижены. Патологических рефлексов не было. Болевая, температурная, тактильная чувствительность и мышечно-суставное чувство не изменены, вибрационная гипестезия в пальцах рук и ног. Симптомы натяжения отрицательные, пальпация нервных стволов безболезненная. Температура тела субфебрильная, кожные покровы чистые. Гемодинамические показатели в норме. Синусовая тахикардия.

В общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи – без патологии.

В связи с особенностями течения заболевания, описанными ниже, в течение всего периода наблюдения был проведен ряд исследований с целью дифференциальной диагностики:

- **антиядерный фактор, ревматоидный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антистрептолизин О, С-реактивный белок** – все показатели в норме, в том числе при повторных исследованиях;
- постоянно наблюдалось высокое содержание **циркулирующих иммунных комплексов**;
- IgG к возбудителю **клещевого боррелиоза** не обнаружены;
- антитела к **цитомегаловирусу**, вирусу **Эпштейна–Барр** отрицательные;
- **электрофоретическое исследование белков** сыворотки крови патологических градиентов не выявило, количественное исследование белков в сыворотке крови показало нормальное содержание всех фракций иммуноглобулинов, электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи выявило следы альбумина и глобулинов, **белок Бенс-Джонса** не выявлен;
- **КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства** – патологии не выявлено;
- **МРТ головного мозга** – также без патологии;
- **эзофагогастродуоденоскопия**: хронический гастрит;

- **реакция мочи на порфобилиноген** отрицательная, анализы на **ВИЧ и гепатиты** отрицательные.

Течение заболевания. На следующий день после поступления в Институт был проведен курс программного плазмафереза с удалением 140 мл плазмы/кг веса, но несмотря на это наблюдалось дальнейшее нарастание слабости в конечностях до грубого тетрапареза, снижение ЖЕЛ, возникновение дисфагии, присоединение слабости лицевой, жевательной мускулатуры, гиперсаливации, нечеткости зрения, глазодвигательных расстройств. На 25-е сутки заболевания ЖЕЛ снизилась до 34% от должных величин, произведена интубация с последующей ИВЛ. С 43-го дня болезни введено 110 г препарата иммуноглобулинов класса G, на фоне чего отмечалось постепенное улучшение функции черепных нервов, увеличение ЖЕЛ, что позволило начать постепенное отключение от аппарата ИВЛ. Но спустя 18 сут после курса иммуноглобулинов ЖЕЛ стала снова снижаться, полностью исчезли движения в руках и ногах. В связи с этим начато введение дексаметазона в дозе 24 мг в сутки, на фоне чего наметилась положительная динамика. Эффект от повторного введения иммуноглобулинов класса G в дозе 100 г за курс также был кратковременным. На фоне последующей пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 5 г за курс появилась положительная динамика. Дальнейший переход на пероральный прием в дозе 80/40 мг привел к стойкому улучшению: восстановилось глотание, появился голос, постепенно стали появляться движения в конечностях. Больная была переведена на самостоятельное дыхание (продолжительность ИВЛ составила 5,5 мес). Спустя 2,5 мес от начала терапии кортикостероидами пациентка сделала первые шаги с поддержкой. Была выписана домой 10 октября 2006 г. на 243-е сутки от начала заболевания на дозе метипреда 56/12 мг.

Однако через 2 мес на фоне постепенного снижения дозы кортикостероидов вновь наступило ухудшение: в те-

чение 10 дней больная потеряла способность ходить, с трудом садилась в постели. Увеличение дозы метипреда до 80/40 мг не остановило нарастания тетрапареза. Пациентка была повторно госпитализирована. Начат курс лечения циклофосфамидом. Через три дня после первой дозы отмечалось улучшение, но в связи с присоединившимся ларинготрахеобронхитом очередное введение препарата было временно прекращено, что повлекло за собой обострение неврологической симптоматики. В настоящее время пациентка получает метилпреднизолон в дозе 60/25 мг, продолжается введение циклофосфамида. В неврологическом статусе наблюдается вялый, больше выраженный в дистальных отделах тетрапарез со снижением силы в проксимальных отделах рук и ног до 4 баллов, в кистях и стопах до 2,5–3 баллов, сухожильная арефлексия, болевая гиперестезия по типу “коротких перчаток” и “высоких носков”, гипотрофии мышц дистальных отделов конечностей. Ходит с опорой на ходунки на расстояние до 10 м, частично нуждается в посторонней помощи.

Клинический диагноз. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, рецидивирующее течение.

Обсуждение. Одной из особенностей представленного случая является наличие в анамнезе артралгий и транзиторной поликлональной криоглобулинемии, что в отсутствие других специфических маркеров исключало наличие каких-либо ревматических заболеваний у данной пациентки. Поначалу симптоматика напоминала тяжелую форму синдрома Гийена–Барре: быстрое развитие вялого тетрапареза с бульбарным синдромом и дыхательной недостаточностью, сухожильная арефлексия, отсутствие четкой реакции на дексаметазон. Результаты ЭНМГ свидетельствовали о повреждении периферических нервов по типу **острой моторной аксональной невропатии** (см. рис. 1): генерализованное снижение амплитуды М-ответов при нормальных дистальных латентностях и скоростях распростране-

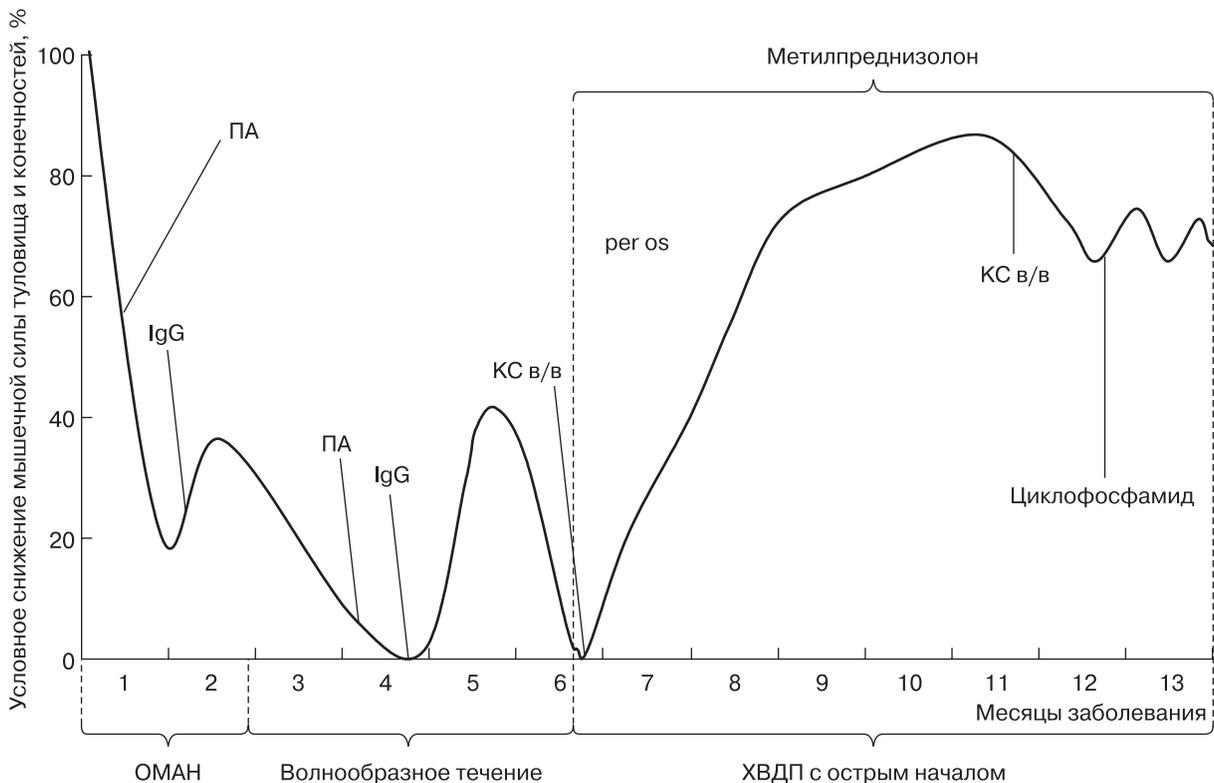


Рис. 2. Течение заболевания на фоне проводимого лечения и изменение представления о диагнозе (подробности в тексте). ПА – плазмаферез, IgG – иммуноглобулины G, KC – кортикостероиды. ОМАН – острая моторная аксональная невропатия (вариант синдрома Гийена–Барре).

ния возбуждения (СРВ), а также наличие нарастающей спонтанной активности мышечных волокон в виде потенциалов фибрилляций и положительных острых волн в проксимальных и дистальных мышцах конечностей. Обращало на себя внимание отсутствие эффекта при проведении плазмафереза в первые 2 нед от начала заболевания, при этом объем удаленной плазмы был адекватен тяжести состояния и массе тела пациентки. Согласно проведенным мультицентровым плацебоконтролируемым исследованиям, наряду с внутривенным иммуноглобулином G плазмаферез является эффективным методом лечения острых воспалительных полиневропатий, и, более того, он является методом первого выбора [12]. В представленном случае с учетом резистентности к плазмаферезу, тяжести состояния больной, а также отсутствия спонтанного восстановления на седьмой неделе заболевания внутривенно было введено 110 г иммуноглобулинов G. Положительный эффект последних

был ограничен 3 нед, что совпадало с периодом полувыведения данного препарата из плазмы крови. На этом этапе заболевание рассматривалось как вариант синдрома Гийена–Барре с волнообразным течением, которое может встречаться в 4% случаев синдрома Гийена–Барре [1] и требует повторения использованного ранее лечения, что и было сделано (рис. 2).

Очередное ухудшение состояния наблюдалось на 84-е сутки, т.е. спустя 12 нед от начала заболевания. При ЭНМГ на фоне текущей денервации появились признаки демиелинизации в виде увеличения дистальных латентностей М-ответов, замедления СРВ в среднем на 10–15 м/с от исходных величин, при этом характер изменения потенциалов двигательных единиц оценить не представлялось возможным из-за тетраплегии. В этот момент возникли сомнения в правильности первичного диагноза и стало обсуждаться наличие у пациентки ХВДП; в связи с данным предположением была проведена пульс-терапия метил-

преднизолоном с последующим переходом на пероральный прием, что привело к ярко выраженному стойкому улучшению, которое позволило пациентке, находившейся 5,5 мес на ИВЛ и 7 мес в бездвиженном состоянии, через 2 мес встать на ноги.

Согласно современным представлениям, ХВДП с острым началом диагностируется при появлении ухудшения состояния у пациента с ОВДП спустя 9 нед от начала заболевания, а также при возникновении трех и более рецидивов [8], что и имело место у нашей больной. Известно, что от 2 до 20% случаев ХВДП начинаются остро и первично могут диагностироваться как ОВДП [7, 8]. При обсуждении диагноза имелись сложности в объяснении раннего развития дыхательной недостаточности, так как этот признак не входит в общепринятые критерии ХВДП [9]. Однако в литературе имеются отдельные сообщения о возможности развития респираторных нарушений вплоть до необходимости перевода на ИВЛ больных с верифицирован-

ной ХВДП [3]. Уникальность представленного случая заключается в наличии острого начала и развитии слабости дыхательной мускулатуры, так как вероятность сочетания этих признаков при ХВДП составляет 1,2%.

Базовая терапия ХВДП включает в себя назначение кортикостероидов, на фоне которых 64% пациентов демонстрируют значительное улучшение вплоть до стойкой ремиссии. В представленном случае интересен тот факт, что на первой неделе заболевания пациентке был назначен дексаметазон, несмотря на общепринятое мнение о неэффективности кортикостероидов при синдроме Гийена-Барре. Кратковременность приема дексаметазона (3 дня) и неадекватность дозы (16 мг/сут) создали ложное впечатление о его неэффективности. Стандартная доза при ХВДП составляет не менее 1 мг/кг веса. При развитии резистентности к кортикостероидам используются цитостатики, один из которых, циклофос-

фамид, в настоящее время получает представленная больная. Имеются сообщения об эффективности интерферонов и ритуксимаба [5], однако опыт применения данных препаратов в мире, и особенно в нашей стране, ограничен.

На сегодняшний день вопрос, касающийся дифференциальной диагностики приобретенных воспалительных аутоиммунных полиневропатий в остром периоде, остается до конца не решенным. Принятые международным сообществом критерии ХВДП только в 60% случаев позволяют правильно установить диагноз и чаще всего применимы к "классическим" ее формам. Между тем своевременная дифференциальная диагностика, вплоть до пересмотра диагноза, принципиально важна, так как это определяет необходимость применения иммуносупрессивной терапии, причем в адекватных дозах. Несвоевременность назначения правильного лечения увеличивает вероятность разви-

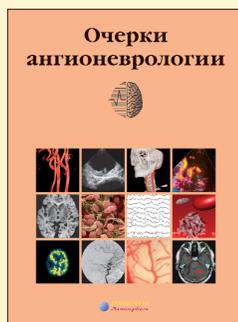
тия фармакологической резистентности и степень инвалидизации пациентов с ХВДП [2].

Список литературы

1. Baba M. et al. // Intern. Med. 1995. V. 34. № 10. P. 1015.
2. Bouchard C. et al. // Neurology. 1999. V. 52. P. 498.
3. Henderson R.D. et al. // J. Neurol. 2005. V. 252. P. 1235.
4. Kleyweg R.P., van der Meche F.G. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1991. V. 54. P. 957.
5. Koller H. et al. // Curr. Opin. Neurol. 2005. V. 18. P. 273.
6. Kuwabara S. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. V. 77. P. 66.
7. Odaka M. et al. // J. Neurol. 2003. V. 250. № 8. P. 913.
8. Ruts L. et al. // Neurology. 2005. V. 656. P. 138.
9. Sander H.W., Latov N. // Neurology. 2003. V. 60. P. S8.
10. Sghirlanzoni A. et al. // Neurol. Sci. 2000. V. 21. P. 31.
11. Trojaborg W. // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1998. V. 107. P. 303.
12. van Doorn P.A. // J. Peripher. Nerv. Syst. 2005. V. 10. № 2. P. 113. ●

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"

Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной



Настоящее руководство подготовлено коллективом сотрудников Института неврологии РАМН – ведущих специалистов страны в области цереброваскулярных заболеваний. Представлено современное состояние ангионеврологии как самостоятельного раздела клинической неврологии и нейронаук, дана исчерпывающая информация о фундаментальных (патофизиология, патоморфология, молекулярная генетика) и клинических аспектах нарушений мозгового кровообращения, а также обобщен собственный многолетний опыт авторов по наиболее актуальным проблемам эпидемиологии, диагностики, лечения, реабилитации и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Руководство подытоживает развитие ангионеврологии в XX столетии, представляет ее сегодняшний уровень и перспективы на ближайшие годы. Особое внимание уделено новейшим медицинским технологиям (нейро- и ангиовизуализация, гемореология, ангиохирургия и реабилитация, ДНК-диагностика и др.). 368 с., ил.

Для неврологов, кардиологов, нейрохирургов, реабилитологов, специалистов в области функциональной и лучевой диагностики, а также врачей других специальностей, интересующихся проблемами сосудистой патологии мозга.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru