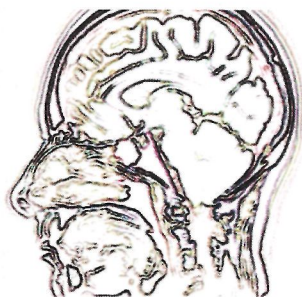
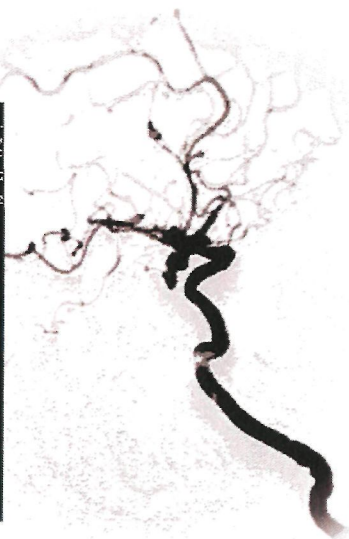
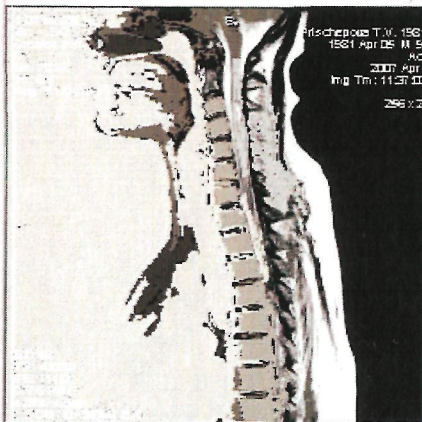


В. В. Пономарев



АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В НЕВРОЛОГИИ



В. В. Пономарев

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В НЕВРОЛОГИИ



Минск
«Беларуская навука»
2010

УДК 616.8-097-08

ББК56.1

П56

Рецензенты:

доктор медицинских наук профессор А. Н. Бойко
доктор медицинских наук профессор Н. Ф. Филиппович

Пономарев, В. В.

П56 Аутоиммунные заболевания в неврологии / В. В. Пономарев. - Минск : Беларус. навука, 2010. - 259 с.

ISBN 978-985-08-1134-9.

В монографии обобщены данные, касающиеся широкого спектра аутоиммунных заболеваний, встречающихся в практике врача-невролога. Обсуждаются современные данные этиопатогенеза, клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и прогноза. Адресовано неврологам и врачам других специальностей, интересующимся проблемами диагностики и лечения этой патологии.

W 616.8-097-08

ББК 56.1

ISBN 978-985-08-1134-9

© Пономарев В. В., 2010

© Оформление. РУП «Издательский дом «Беларуская навука», 2010

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - антиген
АЗ — аутоиммунные заболевания
АНЗ - аутоиммунные неврологические заболевания
АХЭП - антихолинэстеразные препараты
АТ - антитело
ВВИГ - внутривенные иммуноглобулины
ВДП - воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
КС - кортикостероиды
КТ - компьютерная томография
МРТ - магнитно-резонансная томография
МР-АГ - магнитно-резонансная ангиография
УЗИ - ультразвуковое исследование
ПНП - полиневропатия
ПНС - периферическая нервная система
ПФ - плазмаферез
РС - рассеянный склероз
СПИ - скорость проведения импульса
ТИА - транзиторная ишемическая атака
ЦНС - центральная нервная система
ЦСЖ - цереброспинальная жидкость
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭМГ - электромиография
ЭНМГ - электронейромиография
ЭЭГ - электроэнцефалография
Ig - иммуноглобулины

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время структура болезней человека существенно изменилась. Ушли в прошлое заболевания, уносившие жизни сотен тысяч людей: чума, холера, оспа, испанка. Однако на их место пришли болезни цивилизованного общества: необычные инфекции, расстройства адаптации, атеросклероз. Среди них особое место занимают аутоиммунные заболевания - группа болезней, в основе которых лежит агрессия собственной иммунной системы человека против неизменной ткани. За последние годы достигнут несомненный прогресс в понимании механизмов развития АЗ, разработаны и внедрены стандарты их диагностики, а также современные методы лечения. Однако ряд вопросов этиопатогенеза остается окончательно не выясненным, результаты терапии еще далеки от идеальных, что придает этой проблеме актуальность для практикующих врачей различных специальностей.

Аутоиммунные заболевания поражают практически все органы и системы организма. Нервная система вовлекается в патологический процесс достаточно часто, причем ее поражение носит как первичный, так и вторичный характер. Проблеме диагностики и лечения аутоиммунных неврологических заболеваний посвящено большое количество научных публикаций, монографий и клинических руководств. Однако в большинстве из них рассматриваются лишь от-

дельные болезни, что усложняет поиск необходимых литературных источников, особенно в тех клинических ситуациях, когда речь идет о полиорганном поражении. В этих случаях в диагностическом поиске кроме неврологов участвуют врачи других специальностей: терапевты, ревматологи, гематологи, онкологи. Нужные данные разбросаны по разным специализированным источникам, которые не всегда доступны практикующим специалистам. Именно поэтому возникла идея обобщить в одной монографии те аутоиммунные болезни, в проявлениях которых в качестве основного клинического синдрома выступает поражение нервной системы.

В настоящей монографии обобщен многолетний клинический опыт по диагностике и лечению более 3,5 тыс. больных с различной аутоиммунной неврологической патологией, среди которых более 2 тыс. пациентов с рассеянным склерозом, 1,3 тыс. - с миастенией гравис, 330 - с демиелинизирующими полиневропатиями и другими более редкими формами. Несомненную помощь в выполнении этой работы оказало участие в учебных курсах, посвященных аутоиммунным заболеваниям, которые регулярно проводит Европейская Федерация Неврологических Сообществ (EFNS). В ряде последних конгрессов, проводившихся EFNS в Копенгагене (2000), Брюсселе (2007), Флоренции (2009), нам довелось принимать участие. Большую роль сыграла работа в Европейском комитете по нейроиммунологии, а также участие в мультицентровых клинических испытаниях. Выполненная монография является продолжением тех традиций в области диагностики и лечения аутоиммунных болезней, которыми издавна славится белорусская неврологическая школа. Эти традиции заложены академиками Д. А. Марковым, И. П. Антоновым, профессором А. Л. Леонович и продолжены в настоящее время профессорами Н. Ф. Филипповичем, Я. Я. Гордеевым, В. Я. Латышевой и др.

В работе обобщены сведения по 38 отдельным болезням, которые сгруппированы в три главы в соответствии

с современной классификацией аутоиммунных неврологических заболеваний, Рассмотрение каждой болезни представлено схематично: эпоимические сведения, эпидемиология (в том числе в Беларуси), этиопатогенез, клинические проявления, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение и прогноз. Часть болезней иллюстрирована выписками из историй болезни, а также собственными результатами инструментальных методов обследований (магнитно-резонансной томографии, электронейромиографии, ультразвукового и патоморфологического исследований). Каждый раздел снабжен коротким литературным указателем, причем предпочтение в нем отдано фундаментальным монографиям либо обзорным статьям, опубликованным в отечественной и зарубежной литературе за последние 5 лет. Такой системный подход, как нам кажется, поможет облегчить работу клиницисту при его встрече с пациентом, имеющим аутоиммунную патологию.

Хочу поблагодарить моих учителей, коллектив отделения и коллег по кафедре неврологии и нейрохирургии БелМАПО, своих друзей, давших мне неоценимые советы и принявших участие в подготовке данной книги, а также семью, которая оказывала мне постоянную поддержку.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аутоиммунные заболевания представляют собой актуальную проблему, поскольку распространены повсеместно, поражают 5–7 % населения земного шара, причем преимущественно лиц трудоспособного возраста, что придает им социально-экономическую значимость. В основе их развития лежит необычная реакция собственной иммунной системы, когда вырабатываемые в норме антитела, призванные защитить организм, вдруг начинают взаимодействовать с собственными антигенами, тем самым разрушая клетки и ткани, несущие данные АГ. В качестве АГ могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды и другие клеточные компоненты. Возникший аутоиммунный процесс, как правило, носит хронический характер и приводит к долговременному повреждению тканей, поскольку аутоиммунная реакция постоянно поддерживается тканевыми АГ. Выработка АТ к определенному АГ определяет широкий клинический полиморфизм данной патологии, в которую обычно вовлечены практически все органы и системы организма человека.

Достижения нейроиммунологии, нейрогенетики и молекулярной биологии во многом помогли раскрыть механизмы формирования АЗ, хотя ряд вопросов остается неясным. В настоящее время существует несколько основных гипотез об их патогенезе.

Гипотеза забарьерных антигенов. В организме присутствует ряд АГ, лишенных контакта с иммунной системой, к которым естественная (врожденная) толерантность отсутствует. Такие АГ содержатся в хрусталике глаза, эндокринных железах, пульпозном ядре межпозвонковых дисков, головном мозге и др. После любых тяжелых патологических процессов они соприкасаются с кровью и против них образуются специфические АТ.

Гипотеза перекрестно-реагирующих антигенов. Особенности строения некоторых микроорганизмов заключаются в наличии общих АГ с организмом человека. Когда они попадают в организм, иммунная система, защищаясь, вырабатывает против них АТ, которые поражают не только эти микроорганизмы, но и нормальную ткань организма хозяина. К числу таких возбудителей относятся бета-гемолитический стрептококк группы А, кампилобактерная инфекция и др.

Гипотеза суперантигенов. В ответ на любой патологический процесс вследствие слабости сдерживающих механизмов (Т-супрессоров) вырабатывается избыточное количество аутоагрессивных клонов лимфоцитов, которые взаимодействуют с АГ нормальных тканей и разрушают их. При этом по принципу замкнутого круга высвобождаются ранее скрытые АГ, эндогенные стимуляторы и митогены, усиливающие данные реакции, тем самым завершая патологический цикл.

Механизмы развития АЗ различаются в зависимости от географической распространенности, возраста дебюта, частоты системных проявлений и рецидивов, специфичности поражения определенного органа или системы. Наиболее частая причина АЗ - нарушение распознавания собственных АГ Т-хелперами, которые активируют специфические цитотоксические АТ и цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа, интерлейкины -1а и 2. Цитокины являются медиаторами иммунного ответа и стимулируют фибробласты и эндотелиальные клетки к избыточной вы-

работке коллагена и гликозаминогликанов, которые, соединяясь с белками, образуют протеогликаны, способные связывать воду и вызывать отек и повреждение тканей. Другим механизмом развития АЗ может быть появление в отдельном органе (или системе) поскапиллярных венул с развитым эндотелием. Повышенное количество молекул адгезии на таком эндотелии приводит к накоплению клеток памяти и эффекторных лимфоцитов, которые вызывают повреждение этой ткани. Доказано, что при АЗ ускоряется апоптоз - программированная гибель клеток. Апоптоз необходим для уничтожения аутореактивных Т-лимфоцитов в процессе негативной селекции в тимусе и зрелых аутореактивных В- и Т-лимфоцитов при их контакте с собственными АГ организма, а также клеток, инфицированных вирусом, и опухолевых клеток. Нарушение этих механизмов приводит к преждевременной гибели клетки.

Чрезвычайно важное значение в развитии АЗ имеют провоцирующие факторы запускающих каскад патологических реакций с участием иммунной системы. К их числу относят вирусную (вирусы герпеса, Эпштейна-Барра) и бактериальную (клебсиелла, трепаносома и др.) инфекции, стресс, введение лечебных сывороток и вакцин, воздействие неблагоприятных экологических факторов. Установлена трштерная роль при АЗ ухудшения качества воздуха с накоплением в организме оксидов углерода, азота, серы, углеводородов, пылевых частиц, тяжелых металлов (свинец, ртуть, мышьяк, кадмий, никель). Доказано негативное влияние на формирование АЗ загрязненной питьевой воды, так как современные методики очистки питьевой воды не позволяют очистить ее от хлорированных производных бензольного ряда, фенолов, нитратов. Определенное место отводится таким климатическим явлениям, как глобальное потепление, ультрафиолетовое излучение вследствие разрушения озонового слоя. До конца не изучено воздействие на развитие АЗ последствий ядерных испытаний и техногенных катастроф, в частности аварии на Чернобыльской

атомной станции. Среди прочих провоцирующих факторов обсуждаются производственные вредности (поливинилхлориды, асбест, хром, пестициды), токсические и мутагенные добавки в пищу (нитраты, нитриты, стимуляторы роста, антибиотики), недостаточное, избыточное либо несбалансированное питание, вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение), самолечение (недобросовестная реклама ряда лекарственных препаратов, расширение безрецептурного списка).

АЗ включают большое число нозологических форм с различной клинической картиной, но едиными механизмами патогенеза и принципами лечения. Общими чертами всех АЗ являются генетическая предрасположенность; прогрессирующее или рецидивирующее течение; склонность к спонтанным ремиссиям; сочетание нескольких аутоиммунных процессов у одного больного; возможность воспроизведения на лабораторных животных; обнаружение в крови специфических АТ; лимфоидная инфильтрация тканей с отложением в них циркулирующих иммунных комплексов; терапевтический эффект иммуносупрессоров.

В настоящее время разработана классификация АЗ в зависимости от тропности к поражению отдельного органа или системы. Согласно этой классификации выделяют два основных класса АЗ: органоспецифичные и органонеспецифичные. Органоспецифичные АЗ включают широкий спектр эндокринной патологии (хронический тиреоидит, диффузный токсический зоб, полигландулярный синдром I и II типа, инеулинзависимый сахарный диабет), заболевания кожи (пузырчатка, гнездная алопеция, буллезный эпидермолиз), крови (гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, иммунная нейтропения), печени и желчных путей (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, Болезнь Уиппла, целиакия) и др. К органонеспецифичным АЗ относят болезни соединительной ткани и системные васкулиты.

Большинство первичных АНЗ являются органоспецифичными, меньшая ее часть (особенно вторичные) носит органонеспецифичный характер. Для их систематизации в настоящее время применяется клинико-иммунологическая классификация АНЗ, предложенная D. Karussis (2000). В ее основу положен нозологический принцип. Согласно данной классификации, выделяют три группы АНЗ:

1. Идиопатические аутоиммунные неврологические заболевания:

а) с первичным поражением ЦНС или ПНС;

б) системные заболевания с вторичным поражением ЦНС и ПНС.

2. Неврологические заболевания с определенным иммунным триггером:

а) с постинфекционным триггером;

б) с паранеопластическим триггером.

3. Неврологические заболевания с неуточненным аутоиммунным патогенезом.

Подробное описание этих болезней представлено в соответствующих главах монографии.

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ АУТОИММУННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1.1. Аутоиммунные заболевания с первичным поражением ЦНС и ПНС

1.1.1. Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС, G35 по МКБ-10) - хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой вследствие разрушения нормально синтезированного миелина в головном и (или) спинном мозге [4-7, 13, 15]. История изучения РС начинается с 1830 г., когда французский патологоанатом Ж. Крювелье на секции в головном мозге выявил «пятнистый» или «островковый» склероз (*sclerosis en plaque*). Приоритет описания клинической картины РС и выделения заболевания в самостоятельную неврологическую форму принадлежит его соотечественнику неврологу Ж. Шарко (1868 г.), который характеризовал болезнь как сочетание спастической параплегии, интенционного тремора, нарушения речи, зрительных расстройств и нистагма (пентада Шарко).

РС является самым известным и распространенным аутоиммунным неврологическим заболеванием, которое встречается во всех странах мира. В среднем его частота составляет 30 случаев на 100 тыс. населения, при этом имеет место климатический фактор - «градиент широты» - увеличение числа больных РС по мере удаления от экватора в обоих полушариях [6, 19], Принято выделять три зоны, различающиеся по показателю распространенности. Зона высокого риска (распространенность более 50 случаев)

включает страны Скандинавии, северные районы США, юг Канады и Австралии, северо-западный регион России. В зону среднего риска (10-50 случаев) входят средняя и южная Европа, юг США, северная Африка и остальная территория Австралии. Зона низкого риска (менее 10 случаев) - большинство регионов Центральной и Южной Америки, Азии, Африки, Карибского бассейна и Океании [4]. Наибольшая распространенность РС наблюдается в странах с высоким доходом на душу населения (89 случаев на 100 тыс. населения), минимальная - с низким доходом (0,5 случая). Максимальные показатели распространенности на 100 тыс. населения отмечены в Венгрии (176 случаев), Словении (150), Германии (149), США (135), Канаде (132,5), Чехии (130), Норвегии (125). Мировой усредненный показатель заболеваемости РС составляет 2,5 случая на 100 тыс. населения. Среди регионов лидирует Европа (3,8 случая), минимальный показатель в Африке (0,1) [3]. Беларусь традиционно относится к зоне среднего риска развития РС, так как ее распространенность в различных областях страны колеблется от 36 до 45 случаев на 100 тыс. населения [7, 11].

РС страдают лица любого возраста, в том числе дети и подростки, доля которых составляет 7-10 % [5, 10]. Средний возраст начала РС составляет 29,2 года. Наиболее раннее начало заболевания отмечено в Восточном Средиземноморье (26,9 года), Европе (29,2) и Африке (29,3). У мужчин РС начинается на 2-3 года позже, чем у женщин. В нескольких эпидемиологических исследованиях показано, что лица, переехавшие из зоны высокого риска в зону низкого риска до 15-летнего возраста, болеют РС значительно реже, чем это имеет место на их родине. Напротив, лица, мигрировавшие в возрасте 15 лет и старше, сохраняют такую же возможность заболеть РС, как и в местности их предыдущего проживания [6]. По мнению большинства исследователей, на риск развития РС влияют пол и принадлежность к определенной этнической группе. Женщины страдают РС в два раза чаще, чем мужчины. Заболевание преобладает

у лиц европейской расы, особенно выходцев из Скандинавии, Предложена теория «миграции викингов», которая объясняет одинаково высокую частоту РС в Норвегии, Германии, странах Средиземноморья и Канаде [20]. Эпидемиологическими особенностями РС в настоящее время являются увеличение его распространенности в большинстве стран мира, снижение возраста начала заболевания и тенденция к снижению тяжести [9, 12].

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, точные механизмы развития РС пока не установлены. Общепринятым является мнение о том, что РС - мультифакториальное заболевание, в развитии которого важную роль играет сочетание внешних и внутренних факторов. Среди внешних причин наибольшее значение имеют воздействие инфекционных агентов, особенностей питания, экзогенных интоксикаций, связанных с неблагоприятной экологической обстановкой, недостатком солнечного света; влияние половых гормонов, травмы головы, хронический психоэмоциональный стресс [10]. К числу внутренних факторов относят наследственную предрасположенность, реализуемую полигенной системой, ответственной за формирование иммунного ответа и определенный тип метаболизма [19].

Наибольшее внимание в исследованиях отводилось инфекционному началу РС. В разное время в качестве этиологической причины РС предлагались практически все известные микроорганизмы - вирусы, бактерии, простейшие, спирохеты, риккетсии и прионы [7]. Однако ни в одном случае пока не выявлена разница между содержанием микроорганизмов в активных очагах поражения мозга при РС и в неизменной ткани мозга. В настоящее время считается, что любые инфекции могут принимать участие в развитии РС путем перекрестного иммунного реагирования либо прямого воздействия на миелинсинтезирующие клетки [9].

Популярность ранее широко распространенной алиментарной теории РС в настоящее время снизилась, однако

в литературе по-прежнему обсуждается вопрос об участии животных жиров и протеинов в повышении риска развития заболевания. До сих пор считается, что избыточное потребление мяса (особенно копченой свинины) и молока способствует развитию РС. Тем не менее связь питания на уровне популяции и на уровне отдельного индивидуума может быть недостоверной [4].

Несомненно влияние экзотоксинов на развитие РС, поскольку доказана повышенная заболеваемость у лиц, связанных с профессиональными вредностями, такими как тяжелые металлы, органические растворители [7]. Однако проведенный метаанализ таких вредностей показал, что токсические факторы не являются непосредственной причиной демиелинизации, но способны значительно изменять иммунный ответ. Влияние травм головы, солнечной радиации, малых доз радиоактивного загрязнения и стресса на развитие РС противоречиво и пока не позволяет рассматривать их как факторы риска этой патологии.

Среди внутренних факторов развития РС наибольшее значение имеет генетическая предрасположенность. Об этом свидетельствуют семейные случаи РС (2-5 %), более высокая частота заболевания у монозиготных близнецов (20-40 %) и отсутствие РС в некоторых этнических группах (индейцы, якуты, цыгане, майори), несмотря на их проживание в зонах повышенного риска [4]. Установлено, что в формировании наследственной предрасположенности играет роль определенный набор аллелей генов главного комплекса гистосовместимости (HLA - системы), расположенного на 6-й хромосоме. В настоящее время для стран Европы и Северной Америки доказана связь развития РС с антигенами **HLA**: HLA-A3, B7, DR2, DW2, DQ6. На современном этапе генетические исследования направлены на изучение связи РС с генами различных цитокинов, ростовых факторов и молекул адгезии [6].

Согласно современным представлениям в патогенезе РС выделяют три этапа: 1) развитие иммунологических реакций

на периферии и в ЦНС; 2) демиелинизация; 3) аксоиальная дегенерация.

Иммунопатологические реакции при РС развиваются только после активации ранее интактных Т-клеток на периферии, специфичных для эпитопов миелина и олигодендроцитов [13]. Предложено несколько специфических механизмов их активации: молекулярная мимикрия, двойственная экспрессия Т-клеточных рецепторов, участие суперантигенов. Затем после нарушения гематоэнцефалического барьера происходит проникновение CD4 + клеток в ЦНС, которое осуществляется посредством селектин- или интегринозосредованной адгезии, диапедеза, миграции к очагу воспаления при помощи цитокинов и формирование тримолекулярного комплекса на мембране антигенпрезентирующих клеток. Одновременно нарушается В-клеточная толерантность, увеличивается количество АТ к различным структурам миелина и олигодендроглии, происходит выработка провоспалительных цитокинов и разрушение миелина [9].

Демиелинизация - типичный признак РС, который обладает значительной гетерогенностью. Ее причины связаны с многообразием энцефалитогенных пептидов, а также индивидуальными особенностями строения и метаболизма миелина. Наиболее изученными белками при РС являются протеолипидный протеин, основной белок миелина и миелин-олигодендроцитарный гликопротеин. В настоящее время предложены четыре типа демиелинизации при РС: 1) макрофагассоциированная; 2) антителоиндуцируемая; 3) дистальная олигодендроглиопатия; 4) первичная олигодендроцитарная дегенерация. Общая черта всех типов демиелинизации - развитие воспалительных реакций различной степени выраженности с участием активированных Т-клеток, макрофагов и микроглии, что подтверждает ключевую роль иммунопатологических реакций в развитии демиелинизирующего процесса [6].

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о роли аксоиальной дегенерации в патогенезе РС. Ее значе-

ние подтверждают достоверные корреляции степени выраженности неврологических нарушений с атрофией спинного мозга, мозжечка, коры больших полушарий по данным МРТ и морфологических исследований, а также со снижением нейронального маркера N - ацетиласпартата по данным МР - спектроскопии [21]. Выделяют два типа аксонального повреждения при РС: 1) непосредственно связанное с воспалением; 2) независимое от него. Аксональное повреждение на фоне аутоиммунного воспаления происходит за счет воздействия на аксон активированных иммунных и глиальных клеток - Т-лимфоцитов, макрофагов, микроглии через определенные рецепторы и независимо от них. Рецепторзависимое повреждение вызывается цитокинами из семейства фактора некроза опухоли, выделяемыми «естественными киллерами», являющимися подгруппой Т-лимфоцитов. Рецепторнезависимое повреждение аксонов обусловлено действием оксида азота, глутамата и протеаз, продуцируемых микроглией и макрофагами, нарушением взаимодействия между аксоном и миелином, повышением пнютриаксонального Ca^{2+} , нарушением процессов фосфорилирования цитоскелетных белков и аксонального транспорта. В этих случаях первичное или вторичное прогрессирование процесса протекает по типу нейродегенерации, что объясняет неэффективность иммуносупрессивной терапии [13].

Клинические проявления РС обладают значительным полиморфизмом, так как зависят от стадии, формы и типа течения заболевания. Выделяют две основные стадии РС - обострения и ремиссии. Обострение (релапс) - острое либо иодострое появление новых или заметное ухудшение уже имевшихся симптомов в течение 24 часов при отсутствии лихорадки или инфекций после относительной стабилизации неврологического статуса на протяжении не менее месяца [3]. Ремиссия - уменьшение выраженности или исчезновение симптоматики продолжительностью не менее 24 часов. Типичным типом течения (75—90 %) РС является

прогредиентно-ремиттирующий, который протекает с чередованием обострений и ремиссий. В 10-15 % случаев имеет место первично-прогрессирующее течение РС. У 40-60 % больных РС спустя 5 лет заболевание приобретает вторично-прогрессирующий характер [19]. Этот тип течения устанавливается в случае, когда после обострений и ремиссий наступает постепенное ухудшение сроком не менее 2 месяцев. Помимо этих основных типов выделяют стационарное течение (доброкачественный РС; 10-15 %), когда пациент остается функционально активным через 15 лет болезни [10].

В типичных случаях клинические симптомы РС можно разделить на 7 основных групп, которые обычно встречаются в разных комбинациях и характеризуют очаг (очаги) поражения ЦНС:

Симптомы поражения пирамидного пути: моно-, геми-, три-, пара- или тетрапарезы, спастический мышечный тонус, повышение сухожильных и ослабление кожных рефлексов, клонусы стоп (реже коленных чашечек), патологические знаки Бабинского или Россолимо в 100 % случаев. При этом выраженность пареза преобладает над спастичностью, развитие которой связано с гиперактивностью рефлекторных реакций на спинальном сегментарном уровне и с повышением уровня в крови возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) [8]. Нередко встречаются случаи сочетания парезов с низким мышечным тонусом за счет нарушений глубокой чувствительности, поражения мозжечка или его путей [10]. Верхние конечности поражаются в меньшей степени и вовлекаются в процесс на более поздних этапах.

Симптомы поражения мозжечка и его путей: статическая или динамическая атаксия туловища либо конечностей, нистагм (регистрируется у 50-70 % больных), мышечная гипотония, дисметрия, асинергия, дизартрия. В тяжелых случаях появляется кинетический (денторубральный) тремор в верхних конечностях и голове. Такие случаи обозначаются как гиперкинетические варианты РС [7].

Симптомы поражения ствола мозга и черепных нервов в 50 % случаев: межъядерная офтальмоплегия, горизонтальный, вертикальный либо множественный нистагм; реже слабость мимических мышц, бульбарный синдром вследствие поражения лицевого либо каудальной группы нервов. Типичным симптомом, особенно в дебюте РС, является поражение зрительного нерва в форме ретробульбарного неврита [4].

Симптомы нарушения глубокой и поверхностной чувствительности: гипо- или дизестезия, нарушения вибрационной, температурной чувствительности, парестезии и чувство давления в одной либо нескольких конечностях, чаще в руках, усиливающиеся после физической нагрузки, ослабевающие в покое, мозаичного или проводникового типа выявляются у 60 % больных РС. Сенситивная атаксия чаще не выражена [9, 11].

Нарушения функции тазовых органов: задержка либо императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи, запоры, снижение потенции. Их причиной при РС является диссинергия сфинктеров и детрузоров вследствие поражения пирамидных путей [4].

Зрительные нарушения: снижение остроты зрения одного или обоих глаз, изменение полей зрения, появление скотом, потеря яркости, искажение цветов и контрастности имеют место у 30-70 % больных [7].

Нейропсихологические нарушения имеют место у 50-80 % больных РС. В дебюте заболевания преобладают невротические проявления (частые астенические, ипохондрические симптомы). В дальнейшем развивается дезадаптация по депрессивному типу, снижение интеллекта и памяти, в ряде случаев эйфория [12], Когнитивные нарушения обычно нарастают в периоде обострений, что связывают с воздействием протеаз и цитокинов, действующих на возбудимость нейронов. При РС часто встречается синдром хронической усталости (подробно изложен и главе 3).

Наиболее частым (50-80 %) является полисимптомное начало РС. У 20-50 % больных может наблюдаться моносимптомное начало, обозначаемое в литературе как изолированный клинический синдром [5, 18]. В зависимости от преобладания поражения одного из отделов нервной системы выделяют различные клинические формы заболевания: цереброспинальную, спинальную, мозжечковую, стволовую, оптическую [7]. В диагностике РС может использоваться ряд неспецифических синдромов [1, 7, 11]:

синдром «горячей ванны» - ухудшение состояния больных после повышения температуры окружающей среды, что объясняется замедлением проведения импульса по демиелинизированным волокнам вследствие нарушения работы ионных каналов;

синдром Лермитта - чувство прохождения электрического тока по конечностям при резком наклоне головы, причина которого, вероятно, связана с очагом демиелинизации в задних канатиках на шейном уровне;

синдром «клинического расщепления», отражающий различные проявления в двигательной, оптической, чувствительной и других системах. Так, в оптической сфере при нормальной остроте зрения на глазном дне отмечается бледность дисков зрительных нервов, и наоборот: при выраженной амблиопии - нормальное глазное дно;

синдром «непостоянства клинических симптомов» на протяжении суток, отражающий изменение аксональной проводимости в ЦНС в зависимости от различных показателей гомеостаза, связанных с нарушениями кислотно-щелочного баланса [1].

Диагностика РС основана на клинико-анамнестических данных, указывающих на симптомы поражения ЦНС, «рассеянные» по времени и локализации. Подтвердить диагноз РС помогают выявление олигоклональных (липидспецифических) антител группы IgG в ЦСЖ и результаты МРТ головного и (или) спинного мозга [15, 17]. В настоящее время для диагностики РС используют критерии, разработанные

и 2005 г. международной группой экспертов под руководством W. McDonald (критерии McDonald), которые заменяют критерии С. Poser и G. Schumacher и на сегодняшний день используются в 66 % стран мира [3] (табл. 1).

Таблица 1. Критерии диагностики РС

Клинические проявления	Дополнительные обследования
2 или более обострения 2 или более объективных клинических очага	Не требуются; достаточно клинических данных (дополнительные исследования желательны, но должны соответствовать РС)
2 или более обострения 1 объективный клинический очаг	Диссеминация в месте подтверждена: 2 или более характерных для РС очага по данным МРТ + положительный анализ ЦСЖ или ожидание еще одного обострения, указывающего на другую локализацию очага
1 эпизод 2 или более объективных клинических очага	Диссеминация во времени подтверждена: МРТ: 1) очаг накапливает контраст не менее чем через 3 месяца после первоначального клинического эпизода или 2) появление нового очага на T_{2w} в любое время спустя как минимум 30 дней с момента МРТ-исследования, выполненного в момент первоначального клинического эпизода; или второй клинический эпизод
1 эпизод 1 объективный клинический очаг	Диссеминация в месте подтверждена с помощью МРТ с наличием 3 очагов со следующими признаками: 1) как минимум 1 очаг, накапливающий контраст, или 9 гиперинтенсивных на T_{2w} очагов, если контрастирование не проводилось; 2) не менее 1 субтенториального очага; 3) не менее 1 субкортикального очага; 4) не менее 3 перивентрикулярных очагов или 2 характерных для РС очага + положительный анализ ЦСЖ и диссеминация во времени подтверждена: МРТ: 1) очаг накапливает контраст не менее чем через 3 месяца после первоначального клинического эпизода или 2) появление НОВОГО очага на T'_{2w} в любое время спустя как минимум 30 дней с момента МРТ-исследования, выполненного в момент первоначального клинического эпизода или второй клинический эпизод.

Характерным (чувствительность и специфичность 95 %) для РС лабораторным признаком кроме выявления олигоклональных АТ является повышение в ЦСЖ уровня поликлональных IgG, которые отражают их интратекальный синтез в пределах ЦНС и свидетельствуют о воспалительной природе заболевания [15]. Другим информативным тестом считается повышение в ЦСЖ свободных легких цепей Ig κ-типа, однако он не включен в критерии РС из-за отсутствия стандартных наборов для выполнения. Изменение в составе ЦСЖ неспецифично для РС: цитоз более 20 клеток встречается только у 1 % больных, содержание белка обычно не изменено [11]. Иммуноферментные исследования крови и ЦСЖ при РС позволяют выявить ряд специфических маркеров: повышение титра АТ к основному белку миелина, протеолитическому протеину, олигодендроцитарному гликопротеину, однако их титр не коррелирует с клинической картиной или типом течения заболевания [20]. Для оценки активности демиелинизирующего процесса изучена возможность исследования миелинтоксической активности в сыворотке крови и ЦСЖ. Выявлена высокая диагностическая значимость теста, который коррелирует с клинической картиной РС [11].

Наиболее информативным методом подтверждения множественного поражения головного мозга (диссеминации в месте) является МРТ, чувствительность которого достигает 99 % [17]. Характерным для РС изменением при МРТ считается обнаружение в T_{2w} и протонных режимах очагов повышенной интенсивности круглой или овальной формы различных размеров (от 3 мм до 3 см), расположенных в любых зонах мозга. Наиболее типичной локализацией очагов при РС считается их расположение в перивентрикулярных и субкортикальных зонах (рис. 1), вовлечение мозолистого тела и распространение очагов из него по направлению к коре мозга («пальцы Доусона»). При длительном течении заболевания эти очаги могут сливаться. Очаги демиелинизации в спинном мозге при РС имеют вытянутую в сагитталь-

ной *плоскости* форму, размеры менее двух тел позвонков в длину и менее половины в поперечнике, эксцентрическую локализацию, редко масс-эффект. Характерно поражение шейного отдела и задних столбов [14]. «Рассеянность во времени» можно выявить в T_{2w} -режиме с использованием контрастного усиления (омнискан, магиевист). С помощью контрастирования можно дифференцировать стадию активности очагов, так как только свежие очаги более интенсивно накапливают контраст за счет нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Накопление контраста в очагах свидетельствует о повышенном риске обострений и является предиктором увеличения очагов в T_{2w} режиме. Специфичным МП-признаком РС является симптом «открытого кольца», заключающийся в ограниченном участке в очаге, не накапливающем контраст, который обычно направлен к серому веществу или прилегает к нему. Кроме того, МРТ позволяет выявлять расширение желудочковой системы, цистерн основания и субарахноидальных пространств из-за развивающейся атрофии мозга, что отражает процессы дегенерации [21]. Выделяют своеобразную «атрофическую» форму РС, которая характеризуется выраженным атрофическим процессом в головном мозге при минимальном количестве очагов демиелинизации [12]. С помощью метода функциональной МРТ доказано вовлечение в атрофический процесс как белого, так и серого вещества ЦНС, в том числе коры больших полушарий, подкорковых ядер, таламуса. Технические возможности метода позволили доказать при РС наличие ультраструктурных нарушений в «неизменных» регионах ЦНС с наличием

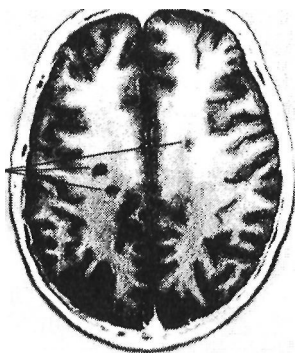


Рис. 1. МРТ головного мозга при РС: более трех типичных очагов демиелинизации в субкортикальных зонах мозга

функциональных перестроек в головном мозге, развивающихся в ответ на повреждение тканей [10]. Нехарактерными МРТ-признаками заболевания являются отсутствие очаговых изменений в головном и спинном мозге, очень маленький размер очагов; их подкорковая локализация (особенно во внутренней капсуле); преимущественно субтенториальное расположение; значительное вовлечение серого вещества (особенно базальных ганглиев); симметричные сливные очаги в полушариях, значительный масс-эффект; фокальная атрофия мозжечка и (или) ствола; отсутствие перивентрикулярных очагов или очагов в мозолистом теле [14].

Дополнительную диагностическую значимость для РС имеют электрофизиологические методики вызванных потенциалов, хотя они не специфичны для РС, поскольку только отражают замедление проведения импульса по системе определенного анализатора и не включены в критерии McDonald. Их применяют для объективизации нарушений в той системе, которая в настоящее время клинически не проявляется. Наиболее информативной считается оценка зрительных, соматосенсорных и слуховых зрительных

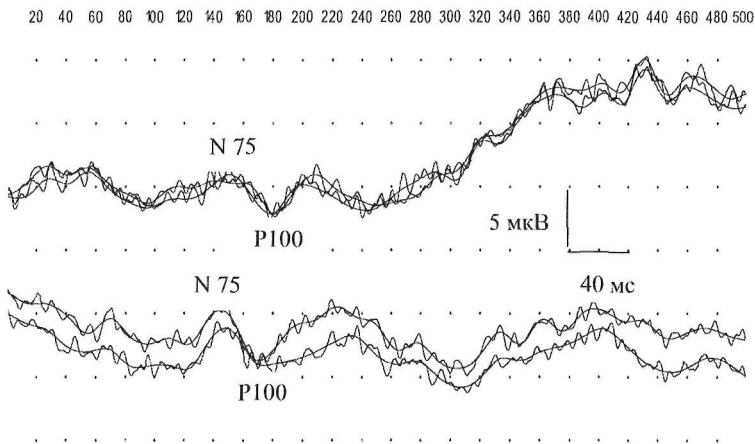


Рис. 2. Зрительные вызванные потенциалы при РС: нарушение проведения зрительной афферснтации в кору головного мозга с двух сторон

потенциалов, позволяющих зарегистрировать субклиническое нарушение проведения импульсов в зрительных путях, стволе мозга и спинном мозге (рис. 2).

Дифференциальный диагноз РС проводят с широким кругом заболеваний, протекающих с «синдромом поражения белого вещества». Спектр таких болезней со сходством по клиническому, МРТ и параметрам ЦСЖ изложен в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. **Заболевания, требующие дифференциального диагноза с РС**

Группа заболеваний и (или) нозологическая форма	Сходство с РС по параметрам		
	клиническим	МРТ	ЦСЖ
<i>Наскулиты:</i>			
синдром Шегрена	+	+	+
узелковый полиартериит	+	+	+
системная красная волчанка	+	+	+
гранулематоз Вегенера	+		
болезнь Хортона		+	
<i>Другие сосудистые заболевания:</i>			
протромботические состояния	+	+	
болезнь Бинсвангера		+	
CADASIL	+	+	
мигрень		+	
<i>Воспалительные заболевания:</i>			
острый рассеянный энцефаломиелит	+	+	+
саркоидоз	+	+	+
болезнь Бехчета	+	+	+
паранеопластические синдромы	+	+	
хроническая ВДП		+	+
острая ВДП		+	+
<i>Инфекции:</i>			
вирусные энцефалиты	+	+	+
нейроборрелиоз	+	+	+
тропический спинальный парапарез	+	+	+
СПИД	+	+	
нейросифилис		+	+
подострый склерозирующий анэнцефалит		+	+
прогрессирующий краснушный энцефалит		+	+
хронический грибковый менингит		+	+
прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия		+	+
туберкулезный менингит		+	

Группа заболеваний и (или) нозологическая форма	Сходство с РС по параметрам		
	клиническим	МРТ	ЦСЖ
<i>Наследственные заболевания:</i>			
адрсполсйкодистрофия	+	+	+
зрительная атрофия Лсбсра	+	+	+
спиноцеребеллярные дегенерации	+	+	
митохондриальные энцефалопатии	+	+	
лейкодистрофии		+	
<i>Другие заболевания:</i>			
фуникулярный мислосз	+	+	
краниовертебрал ьные аномал и и	+		
экстра- и интрамедуллярные	+		
компрессионные поражения спинного мозга	+		
опухол и головного мозга	+		
множественные метастазы в головном мозге		+	

Дифференциально-диагностические отличия РС от васкулитов (см. 1.2), воспалительных заболеваний ЦНС (см. 1.1, 2.1, 2.2, 3) и инфекций (см. 2.2) изложены в соответствующих главах настоящей монографии. Представляют сложность различия между РС и наследственными заболеваниями, такими как CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), митохондриальной энцефалопатией MELAS (Mitochondrial Encephalopathy Lactate Acidosis Stroke), аденолейкодистрофией и болезнью Лебера [20]. В отличие от РС CADASIL проявляется в 30-50 лет приступами мигрени с аурой с последующим развитием повторных лакунарных инфарктов мозга с быстро развивающейся лобной деменцией, семейным анамнезом, экстраневральной патологией, двусторонним оптическим невритом без восстановления зрения. Разница между MELAS и РС заключается в более раннем начале (в 5-6 лет), непереносимости физических нагрузок, своеобразной клинической картине, которая характеризуется наружной офтальмоплегией, проксимальной слабостью в конечностях и тонико-клоническими приступами, повышением уровня лактата и пирувата в сыворотке и ЦСЖ [5]. Отличия между РС и аденолейкодистрофией связаны

с более ранним началом (в 3-15 лет), быстро прогрессирующим снижением зрения, слуха, атаксией, судорожными приступами и деменцией. Окончательное заключение выносится после подтверждения надпочечниковой недостаточности (стимуляционный тест с введением адренокортикотропного гормона), повышения уровня длинноцепочечных жирных кислот в крови и проведения прямой ДНК-диагностики [22]. Сложна дифференциальная диагностика между РС и зрительной атрофией Лебера, особенно в случаях «болезни Лебера - плюс», когда у больных помимо поражения зрительных нервов имеется рассеянная неврологическая симптоматика. В отличие от РС, болезнью Лебера страдают исключительно мужчины, часто имеется наследственный анамнез, снижение зрения носит прогрессирующий характер, ремиссии не характерны, исследование глазного дна выявляет телеангиоэктатическую микроангиопатию и перипапиллярное набухание [14].

Этиотропная терапия РС невозможна. Широко распространена патогенетическая и симптоматическая терапия, выбор которой зависит от тяжести состояния больных и типа течения заболевания. Патогенетическое лечение РС включает два направления: лечение обострений и их специфическая профилактика. Средствами выбора коррекции обострений или резкого прогрессирования прогрессивно-ретикулярного типа РС являются КС, ПФ, ВВИГ и цитостатики, применение которых, однако, не влияет на дальнейшее течение заболевания [13]. КС по схеме «пульс-терапия» являются препаратами первой линии. Стандартный препарат - метилпреднизолон, который обычно назначают в дозе 1000 мг/сут внутривенно. При отсутствии стойкого эффекта после 3-5 инфузий целесообразно продолжение приема преднизолона (медрола) в таблетированной форме через день в утренние часы в дозе 1мг/кг до значительного улучшения с последующим постепенным снижением дозы. Скорость уменьшения дозы прямо зависит от динамики неврологического статуса. Средствами второй линии являются

ВВИГ (веноиммун, октагам) в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней или повторные курсы среднеобъемного ПФ. При отсутствии эффекта и (или) вторично-прогрессирующем РС используют цитостатики второго поколения, такие как митоксантрон (новатрон) в дозе 12 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в месяц, либо их сочетание с КС [16].

Вторым направлением патогенетической терапии РС является предупреждение обострений и прогрессирования неврологического дефицита. С этой целью используют группу медикаментов, которые получили название «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС, англ. - Disease Modifying Treatment), которые отличаются по режиму дозирования и способу введения. Подчеркивается максимально раннее начало применения ПИТРС для предотвращения перехода РС в дегенеративную фазу [18]. Основные эффекты ПИТРС: 1) снижение частоты обострений на 25-30 % по сравнению с плацебо; 2) замедление скорости прогрессирования заболевания и инвалидности; 3) снижение активности воспалительной реакции, демиелинизации и в меньшей степени нейродегенерации по данным МРТ. Пока ПИТРС продемонстрировали свою эффективность в основном при прогрессирующе-ремиттирующем типе РС. В группу ПИТРС входят препараты бета-интерферона и глатирамера ацетат. Среди бета-интерферонов наиболее изучены бетаферон, ребиф и авонекс.

Интерферон бета-1b для подкожного введения через день (бетаферон, в США - бетасерон) используется в клинической практике с 1993 г. По результатам опубликованного ранее исследования ETOMS, назначение препарата в дозе 250 мкг через день в течение 2 лет снижает частоту образования новых очагов на МРТ на 80 % по сравнению с плацебо [18]. По нашим данным, регулярное введение препарата ускоряет ремиелинизацию и вызывает уменьшение в размерах ранее образовавшихся очагов (рис. 3, а, б, в). По результатам мультицентрового исследования BENEFIT назначение бетаферона в стандартной дозе при клинически

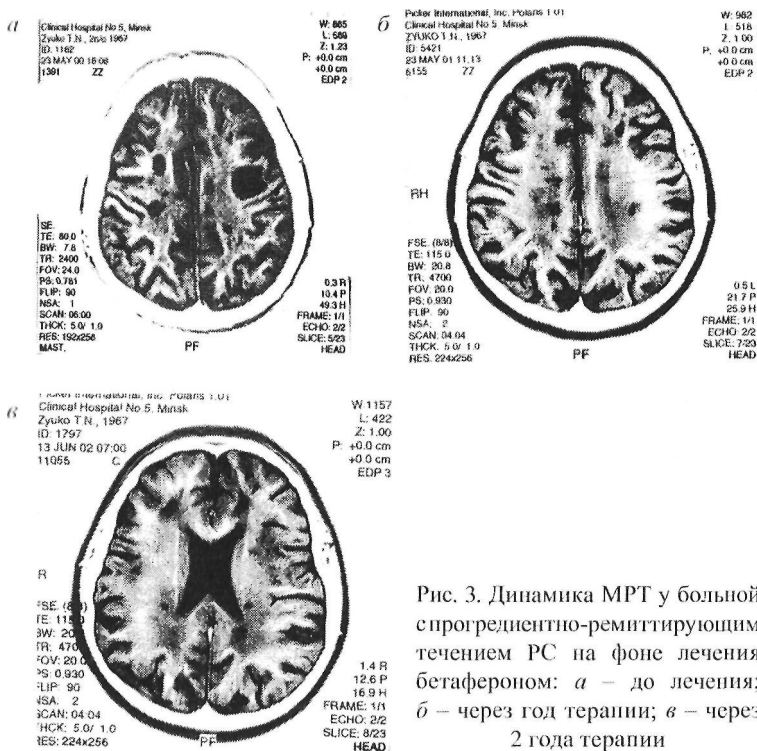


Рис. 3. Динамика МРТ у больной с прогрессирующе-ремиттирующим течением РС на фоне лечения бетафероном: а – до лечения; б – через год терапии; в – через 2 года терапии

изолированном синдроме на 55 % снижало риск развития типичного РС [10]. Длительность терапии бетафероном пока точно не определена и варьирует от 1 года до нескольких лет. Наиболее частыми побочными эффектами препарата (у 2,7 % больных) являются локальные реакции в местах введения, гриппоподобные симптомы (головная боль, миалгия, артралгия, повышение температуры тела), реже повышение уровня печеночных ферментов, которые наиболее выражены в первые месяцы лечения.

Интерферон бета-1а для подкожного введения три раза в неделю (ребиф) применяется в двух дозах ~ 22 и 44 мкг. Эффективность препарата продемонстрирована в рамках исследования PRISMS, которое также показало его удовлетворительную переносимость, безопасность, преимущества

раннего начала лечения и значительный дозозависимый эффект 44 мкг над 22 мкг. Показана возможность использования ребифа 44 мкг при вторично-прогрессирующем РС с обострениями, что подтверждено снижением частоты обострений и выраженностью воспалительного процесса по данным МРТ. При клинически изолированном синдроме назначение ребифа 22 мкг один раз в неделю уменьшало вероятность наступления второго обострения, что сопровождалось снижением количества активных очагов на МРТ [5].

Интерферон бета-1a для внутримышечного введения (авонекс) назначают в дозе 30 мкг один раз в неделю. Эффективность препарата доказана в нескольких клинических испытаниях (EVIDENCE, CHAMPS, CHAMPIONS), которые показали замедление прогрессирования РС и в то же время его более слабую эффективность по сравнению с другими бета-интерферонами. С другой стороны, препарат продемонстрировал лучшую переносимость и безопасность, что делает его средством выбора у детей и подростков, а также при клинически изолированном синдроме [5].

Глатирамера ацетат (копаксон) создан в конце 1960-х годов группой израильских ученых как синтетический аналог основного белка миелина. Клинический опыт применения копаксона в дозе 20 мг подкожно ежедневно в течение 2 лет в исследовании PRECISE выявил значительное снижение частоты обострений по сравнению с плацебо. Использование двойной дозы препарата, как и применение при первично и вторично прогрессирующем типе РС, не обнаружило его преимуществ. Выявлена значительная группа пациентов, не восприимчивых к этому виду терапии. Количество побочных реакций копаксона меньше, чем у бета-интерферонов [2].

Как показала практика, ПИТРС не решают проблему лечения РС полностью, поэтому предложено новое направление в терапии РС - применение препаратов моноклональ-

ных антител. Эта группа препаратов направлена против определенной молекулы иммунной системы, блокирует процессы воспаления, оказывает нейропротективное действие [20]. Среди них наиболее изучены натализумаб, алемтузумаб, ритуксимаб и даклизумаб. Еще несколько препаратов (окрелизумаб, эпраптузумаб) находятся на II-III фазе клинических испытаний.

Первый препарат этой группы - натализумаб (*Tysabri*) является селективным антагонистом одной из молекул адгезии (альфа-4-интегрин), препятствующим проникновению лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер, и представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело. По результатам клинического испытания AFFIRM использование натализумаба в дозе 300 мг внутривенно каждые 4 недели на протяжении 116 недель показало уменьшение риска прогрессирования РС на 42 %, риска обострений - на 68 % и значительное улучшение качества жизни пациентов. Побочные реакции на препарат отмечены у 4 % больных в виде генерализованной сыпи. В то же время у трех человек, получавших натализумаб более 2 лет в сочетании с авонексом, зарегистрированы летальные случаи развития мультифокальной лейкоэнцефалопатии вследствие активации ее возбудителя - папова-вируса [22].

Алемтузумаб (*Campath*) - анти-CD52-антитело к поверхностному рецептору лимфоцитов, стимулирует выработку естественных киллеров, препятствует повреждению Т- и В-клеток. При внутривенном введении препарат достоверно снижал количество активных очагов на МРТ и частоту обострений РС по сравнению с бета-интерферонами. Среди побочных эффектов отмечено повышение частоты инфекционных заболеваний и тромбоцитопенической пурпуры [19].

Ритуксимаб (*Rituxan*) - анти-CD20-антитело к поверхностному рецептору В-клеток, активировывает и препятствует их повреждению, влияет на клетки клеточной памяти.

В клиническом исследовании препарат вводился внутривенно один раз в 6 месяцев и достоверно снижал размеры активных очагов на МРТ и количество обострений по сравнению с плацебо [20].

Даклизумаб (*Zenarax*) - моноклональное антитело к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-2, одного из основных провоспалительных цитокинов. При ремиттирующем РС назначение препарата в дозе 2 мг/массы тела достоверно снижало количество активных очагов на МРТ по сравнению с плацебо [2].

В настоящее время в мире продолжают клинические испытания других иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов в таблетированной форме. Закончен международный проект по использованию препарата MN-166 ежедневно в дозе 60 мг/сут в течение 2 лет у пациентов с рецидивирующим течением РС. Продолжаются мультицентровые клинические испытания по оценке эффективности в лечении РС терифлуномида (TOWER), ликвини мода (ALLEGRO), производных фумаровой кислоты (BG-12), финголи мода (FTY720) и Т-клеточных вакцин (TERMS).

Перспективным методом патогенетической терапии РС представляется трансплантация стволовых клеток, которая преследует цель максимально возможной санации лимфатической системы от патологического клона Т-лимфоцитов с последующей реконструкцией нормальной иммунной системы. Выделяют ауто трансплантацию и аллогенную трансплантацию. В первом случае стволовые клетки забираются у пациента перед началом лечения и вводятся обратно после курса радиохимиотерапии. Во втором варианте источником стволовых клеток служит костный мозг донора. Метод позволяет остановить процесс аутоиммунитета, но не дает возможности компенсации тех патологических изменений, которые уже произошли [10]. Подобные операции в настоящее время ши-

роко проводятся во всем мире, несмотря на высокую вероятность развития серьезных побочных эффектов и осложнений. Дальнейшие исследования позволят определить место этой современной технологии в терапии РС.

Симптоматическая терапия, направленная на уменьшение признаков болезни, занимает значительное место в комплексной терапии РС. Пациентам необходимо рекомендовать сбалансированное питание с преобладанием в рационе растительных белков и жиров, избегать принятия горячих ванн и пребывания в климатических зонах с влажным и жарким климатом, уменьшение стрессов, нормализацию режима сна [19]. У ряда больных увеличения подвижности можно добиться, назначая миорелаксанты (мидокалм, баклофен, дантриум). Доза подбирается индивидуально и постепенно, так как снижение мышечного тонуса в ногах может увеличить слабость в парализованных конечностях [9]. Для коррекции кинетического (денторубрального) тремора препаратами выбора являются клоназепам, бета-блокаторы (анаприлин) и вальпроаты (энкорат). С целью уменьшения синдрома хронической усталости назначают амантадины (1 МК-Мерц). Болевой синдром и различные виды нарушений чувствительности в конечностях уменьшаются после назначения габапентина (габагамма) и высокодозных витаминов группы В (нейрорубин, мильгамма). Для медикаментозной коррекции нарушений мочеиспускания используют детрузитол. Метаболическая терапия (ноотропы, антиоксиданты, адаптогены) широко распространена, хотя ее эффективность при РС не доказана [10]. С целью медико-социальной реабилитации используют специально разработанные комплексы лечебной физкультуры, физио- и трудотерапию, метод биологической обратной связи, магнитолазерное облучение лимфодренажных путей, гипербарическую оксигенацию [11].

Прогноз при РС зависит от возраста начала заболевания, типа его течения, длительности первого обострения

и первой ремиссии. Благоприятный прогноз имеют лица при моносимптомном начале в возрасте старше 40 лет, длительности первого обострения не дольше 3 месяцев, а первой ремиссии - не менее одного года [4]. Неблагоприятный прогноз отмечен при позднем и полисимптомном начале, раннем развитии мозжечковых нарушений, выраженных симптомов поражения спинного мозга, при первично-прогрессирующем и раннем переходе РС во вторично-прогрессирующий тип течения.

Литература

1. Бархатова В. П., Завалишин И. А., Байдина Е. В. Патология демиелинизирующего процесса // Журн. невропатологии и психиатрии. - 2002. - № 7. - С. 53-57.
2. Бойко А. #., Сидоренко Т. В., Гусев Е. И. Патогенетическое лечение рассеянного склероза // Укр. неврол. журн., - 2008. - № 4. - С. 43-56.
3. Голик В. А. Современное состояние организации медицинской и социальной помощи пациентам с рассеянным склерозом в мире // Укр. неврол. журн. - 2009. - № 2. ~ С. 4-10.
4. Гусев Е. К, Демина Т. Л., Бойко А. К. Рассеянный склероз. - М.: Нефть и газ, 1997. - 463 с.
5. Евтушенко С. К., Москаленко М. А. Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение): руководство для врачей. - Киев, 2009. - 256 с.
6. Завалишин И. А., Захарова М. Н. Современные аспекты этиологии и патогенеза рассеянного склероза //1 Нац. конф. с междунар. участием «Нейроинфекции». - М., 2008. - С. 41-44.
7. Марков Д. А., Леонович А, Л. Рассеянный склероз. - М.: Медицина, 1976. - 296 с.
8. Пантелеева Е. А., Бархатова В. П., Завалишин И. А. Спастический парез при рассеянном склерозе: клинические, нейрофизиологические и биохимические аспекты // Неврол. журн. - 2009. - № 5. - С. 17-22.
9. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Руководство для врачей / Под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. - М.: Миклош, 2004.
10. Столяров И. Д., Бойко А. Н. Рассеянный склероз. Диагностика, лечение, специалисты. - СПб: ЭЛБИ, 2008. - 320 с.

11. Хулуп Г. Я., Филиппович Н. Ф. Клиническая и лабораторная диагностика рассеянного склероза: руководство для врачей. - Минск: БелМАПО, 2005. - 180 с.

12. Шамова Т. М. Рассеянный склероз: состояние проблемы и пути оптимизации лечебно-диагностического процесса: Авторсф. дис. ... д-ра мед. наук. - Минск, 2008.

13. Шмидт Т. Е., ЯХНО Н. Н. Рассеянный склероз. - М.: Медицина, 2003.

14. Шмидт Т. Е. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза // Неврол. журн. - 2004. - № 2. - С. 4-9.

15. Berger T. Neuroimmunological laboratory tests in the diagnosis and differential diagnosis of demyelinating CNS diseases / Teaching Course: Differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases in 11th Congress of EFNS. - Brussels, 2007.

16. Current Therapy in Neurological Disease /Ed. R. Johnson, J. Griffin, J. Mc Arthur. - Elsevier, 2006. - P. 189-193.

17. Fazekas F. MRI in the diagnosis and monitoring of early MS / Teaching Course: Management of early multiple sclerosis - basic clinical knowledge in 12th Congress of EFNS. - Madrid, 2008.

18. Montalban X. Clinical isolated syndromes - who should be treated and who should not be treated / Teaching Course: Management of early multiple sclerosis - basic clinical knowledge in 12th Congress of EFNS. - Madrid, 2008.

19. Multiple Sclerosis / Ed. C Raine, H. Mc Farland, R. Hohefeld. - Stuttgart, 2008. - 474 p.

20. Multiple Sclerosis / Ed. M. Olek. - Humana Press, 2005. - 246 p.

21. Neurodegeneration in Multiple Sclerosis / Ed. M. Fiiippi, M. Rovaris, C Comi. - London: Springer, 2008. - 236 p.

22. Weber T. Adult leukoencephalopathies / Teaching Course: Differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases in 11th Congress of EFNS. - Brussels, 2007.

Клинические варианты рассеянного склероза

В настоящее время установлена значительная клиническая гетерогенность РС. Наиболее изученным вариантом заболевания является его классическая форма Шарко. (Однако кроме классического РС описаны его варианты, которые, по нашим данным, встречаются в 1 % случаев, как правило, отличаются прогрессирующим течением, а также

худшим прогнозом [4]. Причины их формирования, вероятно, связаны с отличными от классического РС типами демиелинизации. Вариантами РС являются концентрический склероз Бало, болезнь Марбурга, болезнь Шильдера, болезнь Девика.

Концентрический склероз Бало. Концентрический склероз Бало (КСБ, периаксиальный концентрический энцефалит, G37,5 по МКБ-10) описан венгерским патоморфологом J. Baló в 1928 г. у студентки юридического факультета с необычно быстрым фатальным течением болезни, которая началась с афазии и правосторонней гемиплегии, а затем присоединился ретробульбарный неврит зрительных нервов, при этом состав ЦСЖ был нормальным. На вскрытии автор обнаружил множественное поражение белого вещества головного мозга, которое характеризовалось очагами различного диаметра размерами от «чечевицы» до «голубинового яйца», окруженных концентрическими кольцами, состоящими из истонченной и местами разрушенной миелиновой оболочки и неповрежденных осевых цилиндров. Автор впервые предположил, что описанная им патология является вариантом острого РС [4].

Заболевание начинается у лиц молодого возраста, отличается внезапным началом после перенесенных инфекций или общего недомогания. Неврологические нарушения при КСБ неспецифичны и обычно характеризуются пирамидными, мозжечковыми симптомами, снижением зрения, эпилептическими припадками, гиперкинезами, психическими нарушениями [3]. Описаны случаи КСБ, начинающегося с гемианопсии и изолированной амнестической афазии [12]. В ЦСЖ может выявляться небольшой лимфоцитарный плеоцитоз, нормальный уровень белка, отсутствуют характерные для РС олигоклональные IgG. В отличие от классического РС, течение КСБ неуклонно прогрессирует и заканчивается летально через несколько месяцев или лет. Причины такого быстрого и неблагоприятного течения болезни пока недостаточно ясны. В качестве одной из причин D. Pohl et al.

называют первичную инфекцию вирусом герпеса 6-го типа, кысокотропного для ЦНС, и в качестве подтверждения приводят случай с 13-летней девочкой, заболевшей КСБ, который сопровождался высоким титром АТ к вирусу герпеса 6-го типа в ЦСЖ, который затем нормализовался после лечения ВВИГ [11].

Патоморфологически КСБ отличается образованием обширных очагов демиелинизации преимущественно в белом веществе лобных долей. Некоторые из них окружены характерными кольцами, состоящими из зон полного или частичного разрушения миелина. При их микроскопии отмечается выраженная дегенерация олигодендроцитов, сопровождающаяся их апоптозом, и мелкоклеточные васкушпы [4].

Причина образования специфичных для этой патологии концентрических колец демиелинизации окончательно не ясна. По мнению D. Mahad et al. [9], образование кольцевой демиелинизации отражает отличные от РС иммунологические механизмы, лежащие в основе формирования КСБ. Авторы выявили в кольцах нарушение содержания протеинов митохондриальной дыхательной цепи, в частности дефект цитохромоксидазы, что, по их мнению, указывает на ведущий механизм повреждения олигодендроцитов при КСБ в виде гипоксии.

Этого же мнения придерживаются С. Stadelmann et al. [13]. На основании изучения результатов аутопсии 14 больных с КСБ авторы обнаружили, что все свежие концентрические кольца сопровождаются паттерном демиелинизации, который аналогичен повреждению тканей по гипоксическому типу, в связи с высоким уровнем синтетазы оксида азота в макрофагах и микроглии. По краям активных очагов и в кольцах исследователи обнаружили разрушенный миелин, протеины которого (фактор-1-альфа и тепловой шоковый протеин-70) вырабатываются олигодендроцитами и к меньшей степени астроцитами и макрофагами. Исходя из пейропротективных эффектов данных протеинов авторы

предположили, что образование колец отражает ограничение дальнейшего разрушения миелина при КСБ.

G. Bruneteau et al. впервые использовали метод протонной магнитной спектроскопии при КСБ. В кольцах авторы выявили снижение пика Н-ацетил-аспартата, повышение холинового пика, два широких лактатных пика и присутствие липидного пика 0,9 ppm [6]. При аналогичном исследовании в динамике спустя 6 месяцев сохранялось снижение пика Н-ацетил-аспартата, снизился холиновый пик, лактатные пики исчезли. Эти изменения, по мнению авторов, доказывают, что при КСБ наблюдаются нейрохимические изменения, характерные для воспаления, демиелинизации и выраженной аксональной дегенерации.

Прижизненная диагностика КСБ возможна при помощи МРТ и биопсии мозга. При проведении МРТ у больных с КСБ в сером и белом веществе головного мозга в T_{2w} режиме выявляются гиперинтенсивные очаги различного диаметра, часть из которых окружена гипоинтенсивными концентрическим кольцами (рис. 4, а, б). Взаимосвязь между РС и КСБ подтверждают данные С. Wang et al., которые при

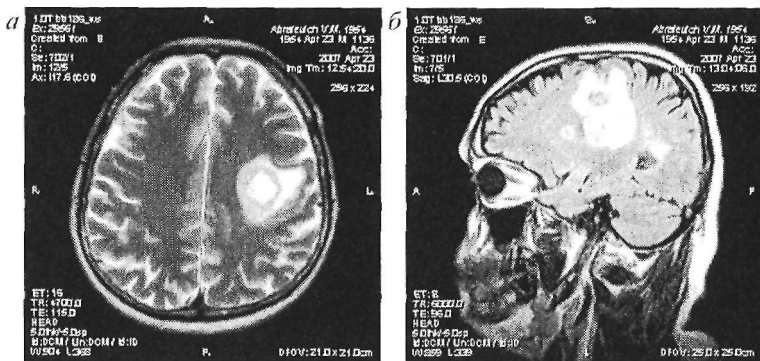


Рис. 4. МРТ головного мозга при КСБ: а - в левой заднелобно-височной области в T2 определяется очаг диаметром до 37 мм, окруженный концентрическим кольцом; б - тот же больной (сагиттальная проекция); в белом веществе головного мозга определяются множественные очаги от 3 до 37 мм, часть из которых окружена кольцами

проведении МРТ в динамике у 7 больных с КСБ наблюдали появление новых очагов демиелинизации характерных для обоих заболеваний [14]. Несмотря на распространенное мнение о неблагоприятном прогнозе течения КСБ, в литературе встречаются единичные наблюдения с описанием улучшения состояния больных после назначения КС [6].

Болезнь Марбурга. Болезнь Марбурга (БМ, злокачественный РС, катастрофический РС) описана австрийским невропатологом О. Marburg в 1906 г. Автор расценил свое наблюдение как «острый периаксилярный склеротический энцефаломиелит». Заболевание характеризуется поражением лиц молодого возраста, внезапным или острым началом, быстро прогрессирующим течением и отсутствием ремиссий. Неврологические нарушения при БМ отличаются преимущественным поражением ствола мозга с выраженными двигательными расстройствами (тетраплегия, гемиплегия), бульбарным синдромом (дисфония, дисфагия, дизартрия), глазодвигательными нарушениями (диплопия, парез зрения вверх). У этих больных также наблюдают быстрое снижение когнитивных функций, страдает острота зрения, развиваются различные виды афазии. В последующем отмечается нарушение сознания вплоть до комы, и заболевание заканчивается летально в течение года от начала первых симптомов [3, 12]. Патоморфологически при БМ очаги демиелинизации носят множественный и массивный характер, сопровождаются выраженной инфильтрацией макрофагами, некрозом и быстрой дегенерацией аксонов [4].

БМ может быть диагностирована при жизни при условии полного клинического и лабораторного обследования и обязательного выполнения МРТ головного мозга. Биологическими маркерами БМ могут быть повышенный титр антител к аксональным антигенам, таким как нейрон-специфическая энолаза, или нейрофиламентам [12]. Характерными для БМ нарушениями при МРТ являются обширные зоны демиелинизации в T_{2w} режиме, локализованные преимущественно в белом веществе полушарий мозга, над

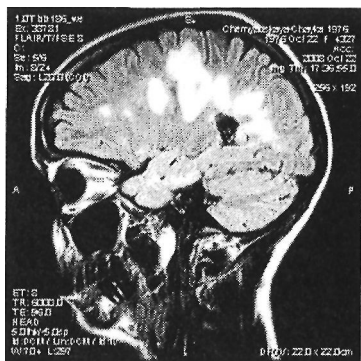


Рис. 5. МРТ головного мозга при болезни Марбурга: определяются массивные зоны демиелинизации над мозолистым телом

терапии (митоксантрон, циклофосфамид, ПФ) возможно наступление относительной ремиссии [4].

Болезнь Шильдера. Болезнь Шильдера (БШ, диффузный миелинокластический склероз, G37,0 по МКБ-10) описана американским невропатологом и психиатром P. Schilder в 1912 г. Чаще страдают дети и подростки обоюбого пола, хотя заболевание может начаться и у взрослых в возрасте 30-40 лет. В большинстве случаев БШ начинается хронически либо подостро. Неврологические проявления полиморфны и включают гипертензионный синдром (головная боль, утренняя рвота), центральные парезы, стволово-мозжечковый и псевдобульбарный синдромы, снижение зрения и слуха, быстро развивающуюся деменцию и нарастающие нарушения высших корковых функций (афазия, аграфия), судорожные припадки, психотические расстройства (бред, галлюцинации) [7]. В последующем прогрессирует корковое снижение зрения вплоть до слепоты в сочетании с нормальными зрачковыми рефлексом, присоединяются фокальные дистонии и акинетико-ригидный синдром [3]. Патоморфологически при БШ наблюдаются обширные асимметричные очаги демиелинизации, локализованные

мозолистым телом (рис. 5) и в некоторых случаях инфратенториально. Заболевание характеризуется быстрым появлением новых активных очагов, которые могут сопровождаться перифокальным отеком, накапливать контраст, напоминая первичную либо метастатическую опухоль головного мозга.

Прогноз при БМ в целом неблагоприятен, хотя в редких случаях под влиянием массивной иммуносупрессивной

ii сером и белом веществе полушарий мозга, стволе или мозжечке, которые сопровождаются лимфоцитарной периваскулярной инфильтрацией и пролиферацией микроглии [4].

Диагноз БШ устанавливается на основании клинической картины и результатах МРТ, которые выявляют массивные гиподенсивные очаги демиелинизации с перифокальным отеком и небольшим масс-эффектом. При проведении МРТ в динамике для БШ типично распространение очагов демиелинизации с одного полушария на другое через мозолистое тело, что напоминает течение злокачественных опухолей головного мозга.

Несмотря на пессимистическое мнение о прогнозе болезни, описаны случаи с относительно благоприятным исходом после лечения КС со значительным регрессом размеров очагов. Правильная диагностика БШ важна для предотвращения ошибочной тактики лечения в виде нейрохирургических операций или рентгенотерапии.

Болезнь Девика. Болезнь Девика (БД, оптический нейромиелит, G36,0 по МКБ-10) в виде одновременного или последовательного развития неврита зрительных нервов и поперечного миелита описана французским врачом E. Devic 11 1894 г. Долгие годы заболевание считалось одной из форм РС, однако открытие в 2004 г. специфических для данной патологии АТ к аквапорину-4 позволило предположить его самостоятельность [10]. БД чаще встречается в странах Юго-Восточной Азии (особенно в Японии), преобладая у женщин среднего возраста. В России описаны единичные наблюдения БД [1, 5].

Существенное значение в подтверждении нарушений гуморальных механизмов иммунитета при БД имеет высокий титр антител к аквапорину-4, который входит в состав мембраны макромолекулярного комплекса астроцитов. Его поражение вызывает открытие водных каналов и приводит к потере внутриклеточного Na^+ и попаданию в клетку глютамата, что вызывает ее апоптоз. По мнению T. Misu et al. [10], чувствительность определения АТ к аквапорину-4 при БД

составляет 91 %, а специфичность достигает 100 %. Титр данных АТ в сыворотке крови коррелирует с размерами очагов в спинном мозге и частотой обострений БД [15].

Заболевание начинается подостро или имеет хроническое течение. В половине случаев развитию БД предшествуют перенесенные инфекции или стресс, у остальных начинается без видимой причины [1, 5]. Преобладают пациенты (до 90 %) с рецидивирующим течением [15]. Реже встречается монофазное течение (15-25 %); вторично-прогрессирующее течение нехарактерно. Прогностическими факторами рецидивирующего течения БД являются короткие ремиссии (до 6 мес), женский пол, поздний возраст начала заболевания, остаточный двигательный дефицит после обострения заболевания, наличие сопутствующей аутоиммунной патологии и наличие в сыворотке IgG специфичных к аквапорино — 4 [10].

Патоморфологически при БД поражаются зрительные нервы, хиазма, серое и белое вещество спинного мозга, гипоталамус и ствол мозга. При микроскопии обнаруживается воспалительная инфильтрация, очаг (очаги) полного некроза с липофагами, аксональными шарами, зоной демиелинизации вокруг очага, лимфо- и плазмочитарными периваскулярными инфильтратами в спинном мозге, полушариях большого мозга и его стволе, гипертрофия и пролиферация астроцитов, микроглиоцитов. В зрительном нерве также обнаруживаются очаги демиелинизации, лимфоцитарная инфильтрация и гипертрофированные астроциты [1].

Неврологические нарушения при БД связаны с поражением спинного мозга и зрительных нервов. Чаще страдают шейный и грудной отделы спинного мозга. Клинические признаки зависят от распространенности процесса по поперечнику, уровня поражения и колеблются от пирамидной недостаточности до пара- или тетраплегии (66 %), чувствительных нарушений проводникового типа, тазовых (58 %) и дыхательных нарушений. Часто встречаются (33 %) симптом Лермитта и болезненные судороги (крампи) в ногах [15]. В случаях распространения процесса на продолговатый

мозг добавляются некупированная икота, рвота, несистемное головокружение, нистагм, нейроэндокринные нарушения (аменорея, галакторея) [5]. У 80 % больных с БД отмечается сухость во рту вследствие сопутствующей воспалительной инфильтрации слюнных желез.

Поражение зрительных нервов при БД возникает как одновременно со спинным мозгом, так и с промежутком от нескольких дней и даже лет. Причем зрительные симптомы могут варьировать от субклинических в виде побледнения дисков зрительных нервов, выявляемых только при целенаправленном осмотре окулистом, до выраженной степени С развитием слепоты вследствие первичной атрофии. Невриты зрительных нервов чаще бывают двусторонними (41 %), реже односторонними (20 %). При проведении ретикулярной папиллярметрии у больных с БД выявляется истончение волокон зрительных нервов, выраженность которой коррелирует с остротой зрения, шкалами контрастного зрения и числом рецидивов [15].

В диагностике БД помимо оценки клинической картины существенное значение имеют исследование ЦСЖ и проведение МРТ спинного мозга. ЦСЖ в острой фазе заболевания характеризуется появлением незначительного (более 50 клеток/мм) лимфоцитарного шейоцитоза. Характерные для РС олигоклональные АТ могут обнаруживаться только у 20 % больных с БД [5]. Характерный МРТ признак БД - выявление в T_{2W} режиме гиперинтенсивного очага (очагов) поражения как серого, так и белого вещества с чинного мозга, вытянутого и кранио - каудальном направлении, протяженностью не менее трех сегментов (рис. 6). Эти очаги способны

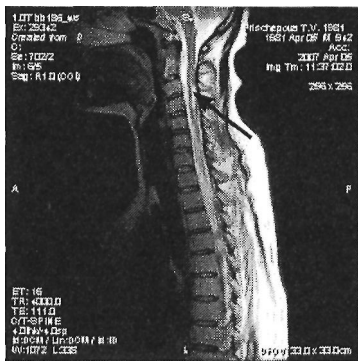


Рис. 6. МРТ спинного мозга при БД: на уровне С3-С5 определяется очаг гиперинтенсивный в T₂ режиме

к накоплению контраста, редко имеют масс-эффект. Диагностически значимо отсутствие характерных для РС очагов при одновременном проведении МРТ головного мозга.

Диагностические критерии БД представлены в табл. 3 [22].

Т а б л и ц а 3. **Диагностические критерии БД**

Критерии	Диагностические признаки
I. Абсолютные	1. Оптические невриты 2. Поперечный миелит 3. Отсутствие других болезней с этой симптоматикой
II. Большие поддерживающие	1. Отсутствие при МРТ головного мозга признаков РС 2. При МРТ спинного мозга выявление в T _{2w} очага, захватывающего три и более позвоночных сегмента 3. В ЦСЖ выявление лимфоцитарного плеоцитоза > 50 клеток/мм или >5 нейтрофилов/мм ³
III. Малые поддерживающие	1. Двусторонние оптические невриты 2. Выраженные оптические невриты со стабильным ухудшением зрения менее чем 20/200 как минимум на один глаз 3. Выраженная стабильная слабость в конечностях в момент обострения со снижением силы не менее двух баллов в одной или более конечностях

В качестве метода лечения первой линии при обострении БД предложено парентеральное назначение КС. Предпочтительным является назначение метилпреднизолона в дозе 1 г/сут внутривенно в период от 1 до 5 дней. Возможна схема назначения преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела ежедневно в качестве монотерапии или в сочетании с азатиоприном (50 мг/сут с последующим повышением дозы до 2,5-3 мг/кг ежедневно). Препаратами второй линии лечения обострений БД являются назначение ВВИГ в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней или лечебный ПФ с заменой плазмы в размере 55 мл/кг в течение одного дня, на курс 7 процедур в последующем [15]. При отсутствии эффекта подоб-

ной терапии либо при повторном обострении рекомендовано назначение ритуксимаба в дозе 1000 мг внутривенно, 1 раз в 2 недели в течение года. По данным мультицентрового исследования, включавшего 7 центров в США и Англии, у 25 больных с БД эффективность ритуксимаба составила 80 % [8]. Препаратом выбора при некупирующемся обострении может быть митоксантрон 12 мг/м² внутривенно ежемесячно в течение 6 месяцев [15]. В качестве профилактического способа предотвращения обострений при прогрессирующе-ремиттирующем течении БД может назначаться иммуномодулирующая терапия (бетаферон, копаксон, ребиф, авонекс) [22]. Однако в связи с редкостью этой патологии контролируемые исследования пока не проводились. Для симптоматической терапии болезненных судорог показано назначение антиконвульсантов (энкорат, допакин). Коррекция спастичности достигается применением антиспастических средств (мидокалм, дантроен), инъекциями ботулотоксина в заинтересованные мышцы, интратекальным введением баклофена с помощью специальной помпы. Регресс нейрональной боли возможен при использовании трициклических антидепрессантов (амитриптилин) или центральных средств (прегабалин, габапентин). В восстановительном периоде БД используют все виды физиотерапевтических процедур (парафин, озокерит, электрофорезы медиаторов) и массаж.

Острый рассеянный энцефаломиелит. Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ, острая диссеминированная демиелинизация, G36.8 по МКБ-10) - самостоятельная нозологическая форма. Однако у части больных эта патология оказывается только стадией РС. Схожесть патогенетических аутоиммунных механизмов развития, многофазные варианты его течения позволяют рассматривать ОРЭМ в этом разделе. Данная патология обычно возникает в течение 4 недель после перенесенных системных инфекций с поражением дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, детских инфекций (корь, краснуха, ветрянка) либо

после вакцинаций. Пик заболеваемости приходится на зиму и весну. ОРЭМ встречается в любом возрасте, чаще у детей, преобладая у лиц мужского пола. Клинические проявления заболевания развиваются внезапно с последующим быстрым прогрессированием в течение нескольких часов или дней. У половины больных имеют место общеинфекционные нарушения: повышение температуры тела, озноб, общая слабость. Неврологические проявления ОРЭМ различны и включают как общемозговые, так и очаговые симптомы. Среди общемозговых проявлений чаще встречаются головная боль, рвота, нарушения сознания вплоть до комы. У лиц молодого возраста могут наблюдаться эпилептические припадки, психотические расстройства, дыхательные нарушения, менингеальный синдром. Очаговая неврологическая симптоматика при ОРЭМ разнообразна, определяется локализацией, выраженностью воспалительных и демиелинизирующих изменений в ЦНС. Характерен многоочаговый неврологический дефицит, который проявляется комбинацией пирамидных, мозжечковых симптомов, краνιαльной невропатией (включая двустороннее поражение зрительного нерва) и аксональной полиневропатией конечностей [2]. У 20-25 % больных заболевание проявляется клиникой изолированного острого поперечного миелита (пара- или тетрапарез, тазовые нарушения, проводниковый тип расстройства чувствительности), в то время как нарушения со стороны головного мозга выявляются только при проведении МРТ. Наиболее тяжелая форма ОРЭМ - острый геморрагический лейкоэнцефаломиелит (болезнь Харста, G-36.1 по МКБ-10), который проявляется выраженными двигательными расстройствами, коматозным состоянием, повышением внутричерепного давления, появлением в ЦСЖ лимфоцитов, нейтрофилов и эритроцитов. Течение ОРЭМ чаще монофазное, значительно реже - волнообразное (двухфазное, многофазное), часто после отмены КС. В отличие от РС, симптоматика повторных обострений аналогична симптоматике первого эпизода.

Диагностика ОРЭМ основывается на характерной клинической картине, ликворологическом и нейровизуализационном исследованиях. И ЦСЖ обычно выявляют и имфоцитарный плеоцитоз, повышение белка и нормальный уровень глюкозы. Типичные для РС моноклональные антитела при ОРЭМ обнаруживают только в 29-58 % случаев, чаще у взрослых [12]. При МРТ головного мозга в отличие от РС в T_{2w} режиме выявляют множественные крупные или сливные асимметричные очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе перивентрикулярно (рис. 7), базальных ганглиях, стволе, мозжечке, спинном мозге (рис. 8), способные к накоплению контраста и перифокальному отеку. Для ОРЭМ не характерно наличие участков пониженной интенсивности сигнала на T_1 («черные дыры»), МРТ в динамике у больных, перенесших ОРЭМ, выявляет полное или частичное исчезновение старых очагов при отсутствии свежих изменений.

Общепринятого лечения ОРЭМ нет. С одинаковой эффективностью применяют пульс-терапию КС, ПФ и ВВИГ в стандартной дозе. В ряде случаев в комплекс лечения включают противовирусные

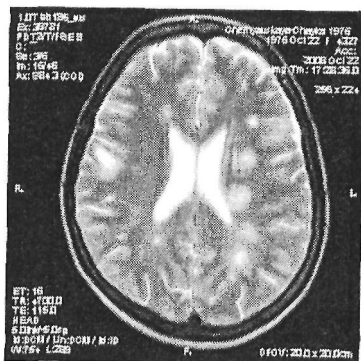


Рис. 7. МРТ головного мозга при ОРЭМ: определяются множественные асимметричные очаги демиелинизации белого вещества в перивентрикулярных зонах



Рис. 8. МРТ спинного мозга при ОРЭМ: обширный участок демиелинизации с распространением от C5 до T3

средства (ацикловир, валтрекс). Для купирования отека головного мозга используют осмодиуретики (сормантол, маннитол). Бета-интерфероны с профилактической целью при этом заболевании не используются.

Прогноз при ОРЭМ чаще благоприятный с восстановлением в течение нескольких недель или месяцев. Резидуальные двигательные нарушения наблюдаются в основном у больных с преимущественным поражением спинного мозга. Прогноз при болезни Харста неблагоприятный, и заболевание чаще заканчивается летально.

Литература

1. Гулевская Т. С., Моргунов В. А., Ерохина Л. Г. Случай редкого демиелинизирующего заболевания - оптикоиевромиелита (болезни Девика): клиника и патоморфология // Неврол. журн. - 2001. - № 1. - С. 25-30.
2. Дамулин И. В. Инфекционные заболевания нервной системы // Неврол. журн. - 2004. - № 5. - С. 54-62.
3. Стеценко Т. И. Демиелинизирующие заболевания ЦНС // j Heriponews. - 2009. - № 1. - С. 47-49.
4. Пономарев В. В. Клинические варианты рассеянного склероза // Междунар. неврол. журн. - 2009. - № 6. - С. 115-120.
5. Яхно Н. Н., Мозолевский Ю. В., Голубева В. В. Оптикомиелит Девика // Неврол. журн. - 2008. - № 2. - С. 27-32.
6. Bruneteau G., Guillevin R., Tourbah. Contribution of proton magnetic resonance spectroscopy to the diagnosis of Balo's concentric sclerosis // Rev. Neurol. - 2005. - Vol. 161. - № 4. - P. 455-458.
7. Garrido C, Levy-Gomes A., Teixeira J. Schilder's disease: two new cases and review of the literature // Rev. Neurol. - 2004. - Vol. 39. - № 8. - P. 734-738.
8. Jacob A., Weinshenker B. G., Violich I. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients // Arch. Neurol. - 2008. - Vol. 65. - № 12. - P. 1443-1448.
9. Mahad D., Ziabreva J., Lassmann H. Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions // Brain. - 2008. - Vol. 131 (Pt 7). - P. 1722-1735.
10. Misu T., Fujihara K., Itoyama Y. "Neuromyelitis optica and anti-aquaporin 4 antibody - an overview // Brain Nerve. - 2008. - Vol. 60. - № 5. - P. 527-537.

11. *Pohl D., Rostasy K., Krone B.* Balo's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* - 2005. - Vol. 76. - № 12. - P. 1723-1725.

12. *Sorensen P. S.* Is multiple sclerosis one or several diseases? / Teaching Course: Differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases in 11th Congress of the EFNS. - Brussels, '007.

13. *Stadelmann C, Ludwin S., Tabira T.* Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Balo's type of multiple sclerosis // *Brain.* - 2005. - Vol. 128 (Pt 5). - P. 979-987.

14. *Wang C, Zhang K. N., Wu X. M.* Balo's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis - like lesions in Chinese // *Mult. Scler.* - 2008. - Vol. 14. - № 3. - P. 418-424.

15. *Wingerchuk D. M., Weinshenker B. G.* Neuromyelitis Optica // (urrent Treatment Options in Neurology. - 2005. - Vol. 6. - P. 4-13.

1.1.2. Синдром Гийена-Барре

Синдром Гийена-Барре (СГБ, G61.0 по МКБ-10) - аутоиммунная полиневропатия, характеризующаяся быстро развивающимися (менее чем за 4 недели) двигательными нарушениями в конечностях и (или) поражением черепных нервов в сочетании с белково-клеточной диссоциацией в ЦСЖ [2-5, 9-12]. Первое описание этой патологии принадлежит французскому неврологу J.-В. Landry (1859 г.). Значительно позднее, в 1916 г., его соотечественники - военные врачи (i. Guillain, J. Barre и A. Strohl представили подробное описание клинических симптомов у двух солдат и обратили внимание на повышение альбумина в ЦСЖ при отсутствии клеточной реакции. В МКБ-10 эта патология включена под названием СГБ. Заболевание встречается во всех странах мира, не имеет сезонных колебаний. Распространенность (ГБ - от 0,4 до 4 случаев на 100 тыс. населения [2, 10]. Страдают лица любого возраста, несколько чаще мужчины. Выделяют два небольших пика заболеваемости СГБ: в 20-29 лет и старше 50 лет [4]. Средний возраст начала заболевания, по нашим данным, составляет 46,6+/-2,0 года. За последние десятилетия отмечено изменение характера течения

ВДП с уменьшением в структуре этой патологии удельного веса СГБ, которая в настоящее время составляет 42,5 %. Болезнь в основном встречается спорадически, хотя описаны несколько вспышек с одновременным развитием у сотен людей в различных регионах мира от Мексики до Японии, причины возникновения которых чаще оставались неизвестными [10].

Согласно современной классификации, предложенной R. Hughes [8], выделяют несколько форм СГБ: классическая форма - острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП - 75-90 %), острая моторная аксональная ПНП (ОМАН), острая моторно-сенсорная аксональная ПНП (ОМСАН), синдром Миллера Фишера (СМФ), острая сенсорная ПНП (ОСП) и острая пандисавтономия. Ряд авторов также предлагают выделять восходящий паралич Ландри, краниальную, фаринго-цервико-брахиальную форму СГБ [4, 6, 10].

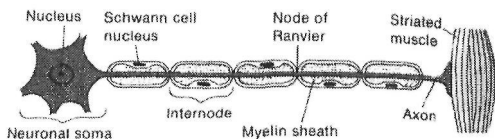
Этиопатогенез СГБ окончательно не изучен. СГБ относится к числу полиэтиологических и органоспецифических аутоиммунных заболеваний [12]. Установлено, что провоцирующими агентами его развития являются цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирусы простого (1-го и 2-го типов) и опоясывающего герпеса, вирусы гепатита А и В, вирус иммунодефицита человека, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* [7, 9]. В последние годы установлена патогенетическая связь между бактериальной инфекцией (*Campylobacter jejuni*), клинически проявляющейся гастроэнтеритом, и последующим развитием тяжелых проявлений ВДП, чаще ОМАН или ОМСАН. В основе данного процесса лежит механизм молекулярной мимикрии (подробно изложено в 2.2).

Мишенью иммунных реакций при ОВДП являются шванновские клетки (леммоциты) и миелин, а при ОМАН и ОМСАН - аксолема периферических нервов [8]. В развитии патологических изменений принимают участие как клеточные, так и гуморальные механизмы. При СГБ проис-

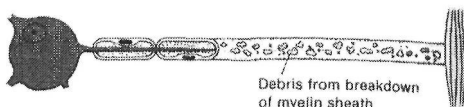
ходит активация антигенспецифических Т-лимфоцитов, провоспалительных цитокинов, нарушение гематоэнцефалического барьера. Отмечается нарастание циркулирующих антиганглиозидных и антигликолипидных АТ (GM1, (ID1a), а при СМФ - к ганглиозиду GQ1b, преобладающему и глазодвигательных нервах [2, 3]. За счет активации системы комплемента образуются и откладываются на поверхности мембран шванновских клеток мембраноатакующие комплексы, которые в сочетании с воздействием макрофагов приводят при СГБ к первичной демиелинизации периферических нервов в области перехватов Ранвье с нарушением механизма проведения по ним [7]. Формирование патологических изменений при СГБ, как правило, отличается обратимым течением благодаря малым размерам зон демиелинизации (рис. 9, D), в которых почти сразу начинаются процессы ремиелинизации с образованием более коротких сегментов миелина и меньшим, чем обычно, диаметром (рис. 9, E, G). Тяжесть аксональной деструкции определяется степенью выраженности иммунного ответа и широко варьирует, определяя спектр резидуальных последствий (I Б [4].

Основными патоморфологическими признаками СГБ являются очаговая воспалительная инфильтрация и сегментарный распад миелина. Инфильтраты при СГБ состоят из моноцитов, макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов и первоначально возникают в области перехватов Ранвье и на сечках миелина (Шмидта—Лантермана) и возникают уже и первые дни болезни. Сегментарный распад миелина присоединяется позже и колеблется от небольших участков до распространенного поражения по всей окружности волокна [4, 6]. Вторичным при СГБ является ретроградное разрушение аксона, которое проявляется уменьшением его толщины с дистальной валлеровской дегенерацией нервного волокна (рис. 9, B). Регенерация аксона происходит путем развития тонких слабомиелинизированных миофибрилл (спраутинг, рис. 9, F). Реиннервация денервированных

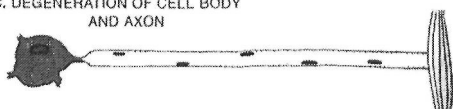
A. INTACT MYELINATED FIBER



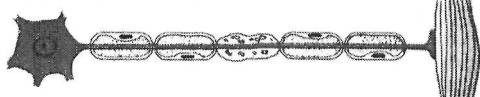
B. DISTAL AXONAL DEGENERATION



C. DEGENERATION OF CELL BODY AND AXON



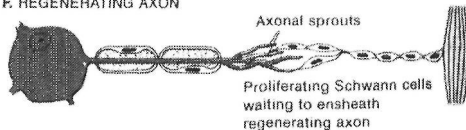
D. SEGMENTAL DEMYELINATION



E. REMYELINATION



F. REGENERATING AXON



G. REGENERATED NERVE FIBER

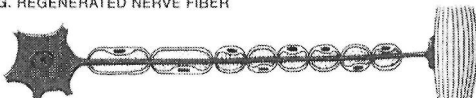


Рис 9. Изменения в периферическом нерве при СГБ (цит. по R. Farber):

А. Интактное миелинизированное волокно.

Д. Сегментарная демиелинизация.

Е. Г. Ремиелинизация,

С, В. Дистальная аксональная дегенерация.

Ф. Регенерация аксона.

мышц никогда не происходит полностью. Морфологические изменения в ЦНС при СГБ различаются от незначительных иериваскулярных инфильтратов в головном или спинном мозге до выраженных изменений в форме множественных очагов демиелинизации в белом веществе полушарий, пролиферации клеток макро- и микроглии, атрофии верхних и нижних мотонейронов, распада миелиновых волокон по ходу пирамидных путей [5].

Таким образом, патологические изменения при СГБ могут развиваться по нескольким вариантам: 1) ограничение патологических изменений, переход к ремиелинизации с последующим полным его восстановлением (80-90 %); 2) локальное прогрессирование процесса с вторичной аксональной дегенерацией вследствие отека и воспаления, что приводит к резидуальным явлениям различной степени выраженности; 3) при недостаточности компенсаторных механизмов и (или) присоединении иммунодефицита наступает генерализация демиелинизирующего процесса с распространением его на весь длинный цереброспинальный ось, как правило, с летальным исходом; 4) хронизация процесса.

Клинические проявления ОВДП, ОМАН, ОМСАН и СМФ различаются. Как правило, развитию первых неврологических признаков ОВДП как самой частой формы СГБ за 1-3 недели в 60-70 % случаев предшествуют различные воспалительные заболевания (ОРЗ, синусит, тонзиллит и др.). У остальных больных заболевание развивается на фоне полного благополучия [2]. Для этой патологии характерна четкая стадийность процесса [4, 5]. В большинстве случаев стадия предвестников начинается с чувствительных нарушений в ногах и (или) руках и двумя типами болей. Первый тип характеризуется появлением ноющих болей в области позвоночника, ягодиц, передней и задней поверхности бедер, усиливающихся при движениях. Второй тип боли представлен болезненными судорогами (крампи), парестезиями, жжением, преобладающими в дистальных отделах конечностей [1]. Онемение первоначально появляется в ногах,

а спустя несколько часов или дней - в руках. Нарушения поверхностной чувствительности наблюдаются у большинства больных в виде гипалгезии или гипералгезии и (или) гиперпатии и чаще носят симметричный полиневритический характер, иногда приобретая восходящий тип на животе и грудной клетке. Глубокая чувствительность (мышечно-суставная) страдает в 20-50 % случаев [3].

Следующая стадия (стадия параличей) проявляется симметричной мышечной слабостью, чаще в проксимальных отделах конечностей в виде нижнего парапареза или тетрапареза. Возможно незначительное преобладание слабости на одной стороне тела или ее перекрестный характер (например, в правой руке и левой ноге). Характерны снижение мышечного тонуса, выпадение сухожилью-периостальных рефлексов, положительные симптомы корешкового натяжения, болезненность нервных стволов при пальпации. У 50 % больных поражаются черепные нервы, чаще лицевой либо каудальная группа, с формированием бульбарного синдрома (дисфагия, дизартрия, дисфония, которые могут быть выражены в различной степени). Атрофии мышц конечностей, фибрилляции для ОВДП не характерны.

Поражение вегетативной нервной системы при СГБ отмечается у 65 % больных и проявляется от легких сегментарных нарушений (гипергидроз либо сухость кожи туловища, ладоней и стоп) до выраженной пандисавтономии в форме нарушений сердечного ритма, синусовой бради- или тахикардии, лабильного АД [11].

У 20-30 % больных с СГБ имеет место дыхательная недостаточность. Л. М. Попова выделила пять причин ее формирования [6]:

1. Поражение корешков спинного мозга и периферических нервов, иннервирующих диафрагму, межреберную мускулатуру, вспомогательные дыхательные мышцы, приводящие к ослаблению или прекращению дыхательных движений.

2. Поражение языкоглоточного, блуждающего и подъязычного нервов приводит к нарушению функции мышц

мягкого неба, глотки, гортани, языка с нарушением проходимости дыхательных путей или закупоркой их.

3. Поражение корешков и периферических нервов, иннервирующих мышцы брюшного пресса, диафрагму; расстройство механизма кашлевого рефлекса, самоочищения бронхиального дерева.

4. Выключение из дыхания участков легочной паренхимы - ателектазы, аспирационные пневмонии.

5. Расстройство нервно-трофических функций вследствие поражения центров вегетативной иннервации дыхательных путей.

Распространение демиелинизирующего процесса на ЦНС может сопровождаться присоединением гиперрефлексии, патологических стопных знаков, восходящего уровня нарушения чувствительности, тазовых расстройств, стволово-мозжечкового синдрома. В клинической картине у 20 % пациентов встречается «феномен клинических диссоциаций», который проявляется необычным сочетанием симптомов. Нами выявлено несколько вариантов феномена: 1) выпадение глубоких рефлексов при сохранности всех видов чувствительности на конечностях; 2) дистальные парезы рук и проксимальные - на ногах; 3) отсутствие глубоких рефлексов в сочетании с патологическими стопными знаками или пирамидным мышечным тонусом [5].

После достижения максимальной выраженности симптомов за период не более 4 недель наступает период стабилизации (плато), который продолжается 2-4 недели, а затем стадия восстановления. У 6 % больных с СГБ после стабилизации клинических симптомов отмечается повторное нарастание неврологической симптоматики, которое обозначается как «связанные с лечением флюктуации» - *treatment-related fluctuations* [12]. Стадия восстановления продолжается от нескольких недель до 1-2 лет. Как правило, первыми регрессируют нарушения, связанные с поражением черепных нервов, затем нарастает сила в руках, потом в ногах и лишь после идет восстановление нарушенной

чувствительности [12]. Особенностью ОВДП является полное восстановление нарушений у 75-80 % больных. В 15-20 % случаев отмечаются резидуальные явления, чаще в виде двигательных и сенсорных нарушений или нейропатических болей.

Редкое (6-8 %) проявление ОВДП - краниальная форма, при которой наблюдается множественное поражение черепных нервов, при этом корешки и нервы конечностей страдают незначительно, а вещество мозга остается интактным. Для этой патологии характерно симметричное поражение двух и более черепных нервов (особенно часто лицевого нерва), диссоциация между грубым нарушением функции черепных нервов и отсутствием общемозговых и проводниковых симптомов, субклиническое нарушение нервов конечностей в форме гипо- или арефлексии, дистальной гипестезии или парестезии [5].

СМФ встречается в 1-5 % всех проявлений СГБ [3, 10]. Клинические проявления СМФ составляют триаду симптомов: 1) острое развитие симптомов после респираторной инфекции; 2) билатеральную офтальмоплегию, атаксию, гипорефлексию без чувствительного или двигательного дефицита; 3) прогрессирование заболевания от нескольких дней до недель с полным выздоровлением в течение нескольких месяцев. Атаксия при данном заболевании может иметь двойственную природу. М. Fisher объяснял нарушение равновесия «необычным состоянием периферического нейрона». Однако сенситивная атаксия при СМФ встречается не всегда. Внедрение современных методов прижизненной визуализации головного мозга позволило обнаружить патологию мозжечка и его путей [5]. Ряд авторов допускает сочетание при СМФ как сенситивной, так и мозжечковой атаксии вследствие центральной и периферической демиелинизации [12]. Избирательное поражение глазодвигательных нервов при СМФ объясняется большим содержанием фракций гликолипидов GQ1b, чем в передних или задних корешках спинного мозга, поэтому они оказываются ми-

шению происходящих аутоиммунных реакций при данной патологии. Арефлексию при СМФ связывают с потерей ацетил холина из термина лей периферических нервов, что клинически проявляется легкой полиневропатией.

Острая пандисавтономия (острая вегетативная ПНП) описана менее чем в 1 % случаев СГБ и проявляется изолированными признаками дисфункции симпатической и парасимпатической нервной системы, в том числе ортостатической гипотензией, тахикардией, нарушением сердечного ритма, сухостью глаз, ангидрозом, нарушением аккомодации. В ряде случаев возможно ее сочетание с арефлексией и дистальными чувствительными нарушениями в конечностях [3].

Острая сенсорная ПНП встречается у 1 % больных, проявляется изолированными нарушениями глубокой и (или) поверхностной чувствительности при отсутствии дефицита двигательных функций. Рядом исследователей ОСП рассматривается только как стадия ОВДП [12].

ОМАН (3 %) и ОМСАН (1 %) - наиболее тяжелые формы СГБ, часто ассоциированы с кампилобактерной инфекцией с преобладанием первичной дегенерации аксона над демиелинизацией [4, 9, 10]. ОМАН проявляется только выраженной слабостью в конечностях при отсутствии изменений чувствительности. ОМСАН характеризуется быстрым развитием тяжелого двигательного и сенсорного дефекта, нередко с нарушением дыхания с медленным и неполным иосстановлением. Обе формы чаще встречаются в Юго-Восточной Азии [11].

Диагностика СГБ основана на характерной клинической картине, данных ЭНМГ и результатах ЦСЖ. Диагностические критерии заболевания представлены в табл. 4.

Специфичным СГБ ликворологическим признаком является обнаруживаемая у 90 % больных белково-клеточная диссоциация в ЦСЖ с 5-7-го дня болезни [2-4,9]. В первую неделю содержание белка остается в норме. В последующем уровень белка в ЦСЖ колеблется от 0,5 до 4,5 г/л

Таблица 4. Диагностические критерии СГБ [3]

Критерии	Диагностические признаки
I. Обязательные	1. Прогрессирующая мышечная слабость в верхних и нижних конечностях 2. Снижение или отсутствие рефлексов в пораженных конечностях
II. Дополнительные	1. Нарастание симптоматики на протяжении нескольких дней или недель (до 4 недель) 2. Симметричность симптомов 3. Легкие нарушения чувствительности 4. Вовлечение черепных нервов, особенно двустороннее поражение лицевых нервов 5. Восстановление, начинающееся спустя 2-4 недели после прекращения прогрессировать 6. Вегетативная дисфункция 7. Отсутствие лихорадки в начале заболевания 8. Высокое содержание белка в ЦСЖ, клеточный состав менее 10 клеток в 1 мм ³ 9. Типичные данные ЭНМГ
III. Исключающие	1. Признаки ботулизма, миастении, полиомиелита, токсической полиневропатии 2. Нарушение обмена порфиринов 3. Недавно перенесенная дифтерия

к 3-4-й неделе заболевания. Этот показатель косвенно отражает проницаемость гематоэнцефалического барьера и носит прогностический характер. С гиперальбуминемией связывают появление отека дисков зрительных нервов при нейроофтальмологическом осмотре («псевдозастой»), протекающем без снижения остроты зрения [6]. В клеточном составе обычно не более 10 мононуклеарных лимфоцитов. Наличие в ЦСЖ более 50 лейкоцитов исключает диагноз СГБ [2,4, 12].

Определение в сыворотке крови больных аутоантител к ганглиозидам свидетельствует в пользу СГБ, а также помогает в дифференциации подтипов заболевания: например, анти- GQ1b при СМФ и G D1a - при ОМАН [10]. Однако титр этих антител не коррелирует с тяжестью заболевания и не влияет на прогноз [8].

В первые дни начала СГБ, даже при наличии явных двигательных расстройств в конечностях показатели ЭНМГ

могут быть нормальными [5]. Характерные для СГБ признаки при ЭНМГ появляются у 85 % больных в течение первых трех недель заболевания: значительное снижение СПИ на периферических нервах, исчезновение F-волны, снижение величины и изменение латенции M-ответа [4, 10].

Дифференциальный диагноз СГБ проводится с широким кругом заболеваний: полиомиелитом, полимиозитом, миастенией гравис, ботулизмом, острой перемежающейся порфирией, другими ПНП (токсическими, дисметаболическими и др.), конверсионным расстройством, инфарктом мозга в вертебро-базилариом бассейне, нейроборрелиозом, ВИЧ-поражением нервной системы и др. В клинической практике мы сталкивались с ситуациями, когда за СГБ ошибочно принимались случаи пароксизмальной миоплегии. Эта патология также характеризуется острым развитием вялого паралича скелетных мышц, которая связана с патологией ионных каналов. В зависимости от содержания сывороточного калия чаще выделяют гиперкалиемический и гипокалиемический паралич. Данная патология может носить первичный (наследственно детерминированный), но чаще имеет вторичный характер, связанный с потерей калия при голодании, бесконтрольном приеме диуретиков, патологии желудочно-кишечного тракта и почек. В отличие от СГБ мышечная слабость при миоплегии носит внезапный характер, может меняться на протяжении дня, сопровождается изменением содержания сывороточного калия, отсутствием спонтанной активности при ЭМГ и характерными изменениями на ЭКГ.

Лечение больных с СГБ включает использование неспецифических и специфических методов. Неспецифические методы включают уход за кожей и слизистыми, санацию рта - носоглотки - трахеобронхиального дерева, предупреждение внутрибольничной инфекции, борьбу с пролежнями, коррекцию водно-солевого состава крови, сердечно-сосудистых расстройств, контроль за состоянием мочевого пузыря и кишечника, мероприятия по терапии дыхательных

нарушений, своевременный перевод больных со спонтанного дыхания на ИВЛ при снижении жизненной емкости легких до 15 мл на 1 кг массы тела [6].

Методами выбора специфического лечения СГБ в настоящее время с равной эффективностью являются применение ВВИГ и большеобъемный ПФ [2, 4, 9, 11]. ВВИГ назначают по двум схемам: в дозе 0,4 г/кг массы в течение 5 дней или 2 г/кг массы 2-5 дней [11]. ПФ проводят с удалением не менее 35-40 мл плазмы на 1 кг массы тела за один сеанс, 2-4 раза на курс [4, 7, 10]. Широко распространенное ранее лечение КС в настоящее время не рекомендуется в связи с тем, что в ряде контролируемых исследований доказано отсутствие значительной разницы между группами больных, получавших КС и плацебо [4, 10-12]. Допускается сочетанное использование КС и ВВИГ [11]. Разработан метод иммуносорбции ликвора, который заключается во фракционном фильтровании ЦСЖ через специальные фильтры с малым размером пор. Метод позволяет уменьшить содержание в ЦСЖ антимиелииновых АТ и тем самым ускорить процесс ремиелинизации [5]. Реабилитационные мероприятия включают лечебную физкультуру, массаж, физио- и психотерапию, коррекцию ней ропатической боли с помощью габапентина или прогабалина в дозе 300-1200 мг/сут [1].

Прогноз при СГБ различается у различных его форм. Лучшее (до 80 %) восстановление наблюдается при ОВДП. Остаточные явления при этой форме отмечаются у 5-22 % больных, которые прямо коррелируют с выраженностью симптомов заболевания и длительностью достижения фазы плато. В 5-8 % случаев восстановления не происходит вообще и летальность колеблется от 2 до 8 % [3, 4, 10]. Менее благоприятный прогноз при ОМАН и ОМСАН, при которых резидуальные явления отмечаются у 50 % больных.

Литература

1. Данилов А. Б., Давыдов О. С. // Нейропатическая боль. - М: Боргес, 2007. - С. 117-118,

2. Казаков В. М., Руденко Д. РЛ, Скоромец А. А. Иммуноопосредованные невропатии. - СПб., 2000. - 95 с.
3. Левин О. С. Полинейропатии: Клиническое руководство. - М.: Мед. информ. агентство, 2005. - С. 94-131.
4. Пирадов М. А. Синдром Гийена-Барре. - М: Интермедика, 2003. - 240 с.
5. Пономарев В, В. Редкие неврологические синдромы и болезни. - СПб: Фолиант, 2005. - С. 17-41.
6. Попова Л. М. Клиника и течение тяжелых форм полирадикулопневритов. - М.: Медицина, 1974. - 158 с.
7. Черный В. И., Шраменко Е. К., Бувайло И. В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы и возможности дифференцированной терапии в остром и подостром периоде // Междунар. исирол. журн. - 2007. - № 3. - С. 14-20.
8. Hughes R. A. C. Systematic reviews of treatment for inflammatory ^• myelinating neuropathy // J. Anat. - 2002. - Vol. 200. - P. 331-339.
9. Krarup C, Diagnosis of acute neuropathy / Teaching Course: Peripheral Neuropathies in 5th Congress of EFNS. -Copenhagen, 2000.
10. Lunn M,, Willison H. Diagnosis and treatment in inflammatory neuropathies // J. Neur. Neuros. Psych. - 2009. - Vol. 80. - № 3. - Г. 437-444.
11. Dalakas M. How to improve therapy of immune-mediated neuropathies? / Teaching Course: Peripheral Neuropathy in 13th Congress of EFNS. - Florence, 2009.
11. Peripheral Neuropathy / Ed. P. Dyck, P. Thomas. - Fourth ed. - Flsclvier, 2005.

1.1.3. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) - аутоиммунная полиневропатия, характеризующаяся медленно прогрессирующими двигательными и чувствительными нарушениями в конечностях и (или) поражением краниальных нервов, достигающими максимума более чем за 8 недель [2, 8-10]. Ранее эта патология рассматривалась как хронический вариант синдрома Гцйена—Барре. Приоритет в выделении ХВДП в самостоятельную нозологическую форму принадлежит американским

неврологам P. Dyck et al. в 1982 г. [11]. Заболевание встречается во всех странах с частотой 0,5-4 случая на 100 тыс. населения, в любом возрасте, включая детский, несколько чаще среди мужчин [3, 5]. Современной эпидемиологической особенностью заболевания является его преобладание в структуре ВДП, которое, по нашим данным, составляет 47,5 %. В возрасте начала болезни отмечены два пика: 40-50 лет (более выраженный пик) и старше 70 лет (2-й пик). Средний возраст начала заболевания составляет 55,2 +/-4,2 года.

Этиопатогенез ХВДП окончательно не выяснен. В отличие от СГБ вирусная, бактериальная инфекции, введение вакцин, сывороток, стресс играют роль пускового фактора развития заболевания только у 20 % больных [2]. В настоящее время в формировании ХВДП доказана роль нарушений в различных звеньях клеточного и гуморального иммунного ответа, направленных против миелина периферических нервов. Основной мишенью аутоиммунных реакций при ХВДП служат ганглиозиды и гликолипиды, являющиеся компонентами миелиновой оболочки, выполняющей в нерве структурную и транспортную функции. При ХВДП повышен титр АТ к сульфатированному глукжуронил-параглобозиду (*sulphated glucuronil paragloboside*), LM, GMj, GD_{ib} [12]. Связывание этих АТ с эпитопами аксолеммы и миелином в области перехватов Раивье вызывает сегментарную демиелинизацию и нарушение механизма сальтаторного проведения по периферическим корешкам и нервам [11]. Активация аутореактивных Т-лимфоцитов на периферии, восприятие белков миелина как чужеродных, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера способствуют выделению провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерферон-гамма, интерлейкин-2) и дальнейшему повреждению нервов [7]. В меньшей степени страдает осевой цилиндр (аксон), в основном миелинизированные А-бета волокна, отвечающие за восприятие глубокой, в том числе вибрационной и тактильной,

чувствительности. Важную роль в развитии заболевания играют иммуногенетические факторы: у больных с ХВДП чаще определяется ген HLA (DRw3, D3, B8, A1, Aw30 Aw31) [2]. Основной причиной медленного развития ХВДП является иммунологически обусловленная слабость саногепетических механизмов, не способных полностью подавить и ликвидировать патологический процесс, но достаточных для его ограничения [6].

Патоморфологические нарушения при ХВДП складываются из двух групп признаков: поражение миелиновой оболочки периферических нервов (сегментарная демиелинизация, ремиелинизация, снижение числа нервных волокон, формирование «луковичных головок») и изменения интерстициальной ткани (отек, эпинеуральное и эндонеуральное воспаление, проявляющееся лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией, рубцеванием). Реже выявляются признаки аксональной дегенерации [10]. Сочетание воспалительной лимфоцитарной инфильтрации и неравномерного распределения миелина с формированием «луковичных головок» является характерным морфологическим паттерном ХВДП (рис. 10). При электронной микроскопии периферических нервов выявляется активация макрофагов с пенетрацией базальной мембраны и смещением цитоплазмы шванновской клетки. Макрофаги внедряются между базальной мембраной, окружающей слою



Рис. 10. Микрофотография. Формирование «луковичных головок» в периферическом нерве при ХВДП: множественные кольца из частично разрушенных шванновских клеток, окружают 2 миелинизированных аксона.

миелина, и наиболее поверхностно расположенными частями миелиновой оболочки, а затем отслаивают миелин, подобно раскручивающемуся рулону бумаги [7]. У части больных обнаруживаются морфологические признаки смешанного (аксонального и демиелинизирующего) поражения периферических нервов [5].

Клинические проявления ХВДП отличаются полиморфизмом симптомов, которые зависят от возраста начала заболевания, типа его течения и характеризуются стадийностью процесса. Начало заболевания чаще дебютирует стадией предвестников, которая может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет и проявляться преходящими сенсорными нарушениями в конечностях (онемение, боли, парестезии). По мнению З. С. Манелис, для этой стадии болезни характерен «феномен управляемых ремиссий» - спонтанное улучшение состояния больных после ночного сна, выходных, отпуска [3]. Стадия развития параличей характеризуется постепенным развитием симметричной слабости в проксимальных и дистальных отделах нижних конечностей, нарастающих по выраженности в течение 8 недель и более. Наиболее типичной является сенсомоторная форма ХВДП (77-85 %), при которой у больных в одинаковой мере имеются как двигательные, так и чувствительные нарушения в конечностях. Мышечная слабость в конечностях - наиболее частый клинический признак ХВДП, который встречается в 72-94 % случаев [11]. Выраженность парезов всегда преобладает в ногах, что проявляется затруднениями при ходьбе по лестнице, при вставании из положения на корточках, падениями. У 42 % больных спустя несколько недель или месяцев отмечается восходящее течение и присоединение слабости рук, однако выраженность парезов в руках всегда меньше, чем в ногах. Мышечная слабость в конечностях при ХВДП сопровождается снижением сухожильно-периостальных рефлексов (чаще выпадают ахилловы рефлексy) и амиотрофиями, преобладающих в бедрах и голених. В редких случаях при этой

патологии наблюдается похудание мышц рук и лица с западением височных областей. Чувствительные нарушения при ХВДП имеют место в 60-80 % случаев, преобладая в руках [10]. У 10 % больных сенсорные симптомы являются единственным или доминирующим признаком ХВДП (так называемые апаралитические формы). Выделяют позитивные чувствительные нарушения (боль, гиперестезия, гиперпатия) и негативные (гипестезия, анестезия), которые могут сменять друг друга на протяжении болезни. Характерным считается преобладание нарушений глубокой чувствительности над поверхностной и дистальными его тип в виде «перчаток» и «носок» [2]. Болевой невропатический синдром (преобладание болей жгучего характера) наблюдается у 20 % больных и сопровождается положительными симптомами корешкового натяжения и болезненностью нервных стволов при пальпации [9]. Вегетативные, бульбарные, тазовые и дыхательные нарушения для ХВДП не характерны и встречаются в единичных случаях. У 25 % больных в патологический процесс вовлекаются черепные нервы, чаще других поражается лицевой нерв (возможна *diplegia facialis*). Практически никогда не страдают обонятельный и зрительный черепные нервы.

Течение ХВДП может быть прогрессирующим, ремиттирующим, регрессирующим и стационарным. Наиболее типичным является ремиттирующее течение заболевания, которое встречается в 48 % случаев чаще у лиц среднего и молодого возраста с двумя и более обострениями процесса с последующим улучшением [3, 10]. В 17 % случаев, преимущественно у лиц пожилого возраста, наблюдается неуклонное прогрессирование клинических симптомов. У 20 % пациентов отмечается стационарное течение, когда нерезко выраженные признаки заболевания сохраняются на протяжении многих лет. До настоящего времени не определена нозологическая самостоятельность ХВДП с острым началом (у 16-20 %), которая начинается остро с быстро нарастающего тетрапареза, а затем, после фазы стабилизации,

может улучшаться в течение нескольких лет с резидуальными явлениями различной степени выраженности [4]. Предполагать наличие острого дебюта ХВДП можно в следующих случаях: 1) отмечается 3 и более эпизодов усугубления клинических симптомов; 2) если ухудшение начинается не менее чем через 2-3 месяца после дебюта заболевания [10].

Диагностика ХВДП основана на характерной клинической картине, лабораторных данных, результатах ЭНМГ и биопсии икроножного нерва. Диагностические критерии заболевания представлены в табл. 5.

Таблица 5. Диагностические критерии ХВДП [8]

Критерии	Диагностические признаки
I. Клинические	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прогрессирующая или ремиттирующая мышечная слабость, нарастающая в течение 8 недель и более 2. Симметричная проксимальная и дистальная слабость верхних и (или) нижних конечностей 3. Снижение или отсутствие рефлексов в пораженных конечностях
II. Лабораторные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Снижение СПИ менее 70 % нижней границы нормы не менее чем по 2 двигательным нервам 2. Уровень белка в ЦСЖ более 0,45 г/л, клеточный состав менее 10 клеток в 1 мм³ 3. При биопсии икроножного нерва картина демиелинизации и ремиелинизации, включая потерю миелиновых волокон и периваскулярную инфильтрацию
III. Исключающие	<ol style="list-style-type: none"> 1. Наличие системных болезней и токсического фактора 2. Семейные случаи 3. Изменения при биопсии нерва, несовместимые с диагнозом ХВДП

Диагноз ХВДП считается достоверным при наличии всех диагностических критериев. Вероятным диагнозом ХВДП признается при условии всех клинических и исключающих, а также 2-го и 3-го лабораторных признаков. Возможный диагноз ХВДП устанавливается при наличии кли-

нических, исключая критериев и любого одного лабораторного признака.

Рассматривая клинические критерии, следует учитывать атипичные формы ХВДП. К ним относятся случаи заболевания с преимущественно дистальными парезами, чисто моторные формы, с миотоническим нарушением зрачковых рефлексов (синдром Эйди), с асимметричным характером поражения, одновременным поражением ЦНС и ПНС [6, 10]. ХВДП с клиническими признаками поражения ЦНС встречаются в 4-5 % случаев, чаще в виде сухожильно-периостальной гиперрефлексии, патологических стопных знаков, стволово-мозжечкового синдрома, тазовых и гипоталамических нарушений (1, 3]. Субклинические признаки поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ встречаются значительно чаще (в 30 % случаев) в виде рассеянных мелких очагов демиелинизации, появление которых нельзя объяснить другими причинами (возрастом, ранее перенесенными травмами, инфекциями и др.) [6]. Атипичным клиническим синдромом является хроническая атактическая ПНП, иногда обозначаемая как (*ANOMAD* фенотип ХВДП (*Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-proteins, Agglutination and Disialosyl antibodies*) [12].

Принимая в расчет лабораторные критерии, следует помнить, что повышение белка в ЦСЖ более 0,45 г/л, в отличие от СГБ, встречается при ХВДП только у 40-60 % больных. При обострениях количество белка в ЦСЖ может повышаться до 3,5 г/л. Увеличение клеточного состава более 50 клеток в 1 мм в ЦСЖ для ХВДП не характерно и, как правило, является следствием иной этиологической причины (нейроборрелиоза и др.). У 35-50 % больных ЦСЖ не изменяется на протяжении всей болезни. Дополнительными лабораторными признаками ХВДП являются высокое содержание в ЦСЖ IgG и вычисление Ig коэффициента (соотношение IgG в сыворотке крови и ЦСЖ). Повышение этого коэффициента указывает на нарушение проницаемости

гематоэнцефалического барьера. Диагностическая значимость повышения АТ к миелину остается пока не вполне ясной [7]. Результаты стимуляционной ЭНМГ кроме снижения СПИ по периферическим нервам могут выявлять и другие признаки паттерна демиелинизации: увеличение дистальной латенции, частичные блоки проведения по одному или нескольким двигательным нервам, изменение формы, длительности и полифазность (зазубренность) М-ответа, отсутствие F-волны (рис. 11). Крайне редко (3-5 %) выявляют аксональный тип ХВДП, который проявляется исключительно изменением амплитуды и формы М-ответа при нормальной СПИ [5]. Биопсия икроножного нерва не является обследованием «первой линии» при ХВДП [9]. Более того, в 2-18 % случаев ХВДП изменения при биопсии отсутствуют [11].

Дифференциальный диагноз ХВДП проводят с другими аутоиммунными ПНП (СГБ, ММН, парапротеинемической на фоне множественной миеломы или РОЕМС-синдрома), воспалительными ПНП (боррелиозной, на фоне ВИЧ-инфекции, дифтерии), токсической и дисметаболической ПНП (критических состояний, алкогольной, диабетической и др.). Особые трудности вызывает дифференциаль-

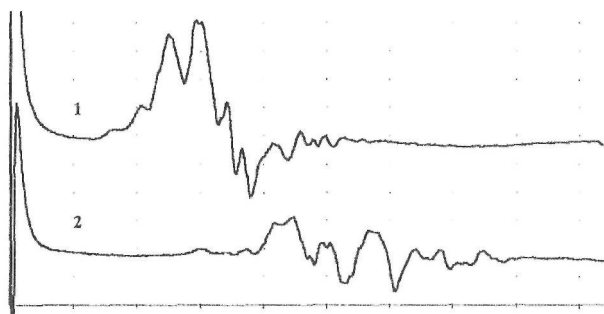


Рис. 11. ЭНМГ при ХВДП: М-ответы, записанные при исследовании большеберцового нерва при дистальной (1) и проксимальной (2) точек стимуляции: увеличена латентность, длительность и их полифазность. СПИ снижена до 32 м/с

ный диагноз ХВДП и наследственной моторно-сеисорной ИИП I типа (демиелинизирующего), которая также характеризуется медленно прогрессирующими двигательными и чувствительными нарушениями в конечностях, но при этом заболевании не наблюдается повышения белка в ЦСЖ и при биопсии нерва нет признаков воспалительной инфильтрации. Однако окончательное заключение может быть вынесено только после достоверного изучения семейно-наследственного анамнеза и прямой ДНК-диагностики для выявления изменений в RMR22 гене.

Основными методами выбора патогенетической терапии ХВДП являются КС, ПФ и ВВИГ [1, 8, 11]. Условие хорошего восстановления функции при ХВДП - начало терапии до гибели значительного числа аксонов [2]. Эффективность КС отмечается в 65-95 % случаев [1]. Препаратом выбора является преднизолон. Его доза обычно составляет 1-1,5 мг/кг массы, которая дается через день до достижения клинического эффекта в течение нескольких недель и затем постепенно снижается на 5 мг через 5-10 приемов. Поддерживающая доза (15-20 мг) преднизолона сохраняется в течение 1-2 лет. В 6-10 % случаев формируются гормонозависимые формы, при которых даже медленная отмена препарата вызывает обострение процесса. ПФ в качестве монотерапии ХВДП малоэффективен и обычно применяется в сочетании с КС [4]. Возможно несколько повторных в течение года курсов ПФ (по 4 процедуры на курс) с заменой до 2 л/курс. ВВИГ эффективны в 56-82 % случаев. Применяют стандартную дозу 0,4 г/кг веса в течение 5 дней. Возможно повторное введение ВВИГ через 3-4 недели в меньшей дозе (0,2 г/кг веса, 1-3 инфузий) [5].

Препаратами 2-й линии являются цитостатики (азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин А), которые назначают в качестве монотерапии, либо вместе с КС. Предпочтительнее начало терапии с введения циклофосфана внутривенно (20 г/курс), затем азатиоприн в течение 6-8 месяцев. У пациентов с легкими симптомами заболевания возможно

проведение магнитолазеротерапии (гелий-неоновым лазером по биологически активным точкам, на курс 10-12 процедур) и иммуностимулирующая схема (тималин по 1 мл внутримышечно через день, на курс 10 инъекций, человеческий лимфоцитарный иммуноглобулин по 3 мл, на курс 5-6 инъекций, метилурацил, витамины группы А, Е) [6]. Восстановительная терапия ХВДП включает назначение антиоксидантов (эмоксипин, актовегин), медиаторов (нейромидин), анаболических средств (ретаболил, милдронат). Широко используют комплекс физиотерапевтического лечения, гипербарическую оксигенацию.

Прогноз при ХВДП в целом благоприятен. Улучшение состояния на фоне иммуномодулирующей терапии наблюдается в 60-80 % случаев. Пятилетняя выживаемость больных при ХВДП, по нашим данным составляет, 94,5 %. Прогностически неблагоприятными признаками заболевания являются возникновение заболевания в пожилом возрасте, вовлечение ЦНС, дыхательные нарушения и признаки аксональной дегенерации.

Литература

1. *Дамулин И. В., Голубева В. В., Волинец Е. И.* Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоиевропатия с вовлечением в процесс центральной нервной системы // Неврол. журн. - 2001. - № 1. - С. 36-42.
2. *Левин О. С.* II Полинейропатии: Клиническое руководство. - М.: Мед. информ. агентство, 2005. - С. 135-152.
3. *Манелис З. С.* Первичный инфекционный энцефаломиелополирадикулоневрит (современные формы). - М., 1997. - 272 с.
4. *Никитин С. С., Супонева Н. А., Пирадов М. А.* Синдром Гийена-Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом: проблемы дифференциальной диагностики // Клин, неврология. - 2009. - № 2. - С. 30-35.
5. *Подчуфарова Е. В.* Клиника, отдельные аспекты патогенеза, диагностики и лечения иммуноопосредованных, дисметаболических и наследственных полиневропатий // Неврол. журн. - 2003. - №6. - С. 50-58.

6. Пономарев В. В. Воспалительные демиелинизирующие полиневропатии. - Минск: Старый Свет-приит, 1999, - 81 с.
7. Строчков И. А., Ахмеджанова Л. Т. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; современное состояние проблемы диагностики и лечения // Неврол. журн. - 2008. - №6. - С. 4-12.
8. Hughes R. Immune mediated disorders of the peripheral nervous system / Teaching Course: Immune - Mediated Disorders in 5th Congress of EFNS. - Copenhagen, 2000.
9. Leger J.-M. Diagnosis of chronic neuropathy / Teaching Course: Peripheral Neuropathies in 5th Congress of EFNS. - Copenhagen, 2000.
10. Magy L. How to improve diagnosis and measurement of chronic immune-mediated neuropathies? / Teaching Course: Peripheral Neuropathy in 13th Congress of EFNS. - Florence, 2009.
11. Peripheral Neuropathy / Ed. P. Dyck, P. Thomas. - Fourth ed. - Elsevier, 2005.
12. Willison H. Anti-nerve antibodies in the diagnosis of dysimmune neuropathies / Teaching Course: Peripheral Neuropathies in 5th (Congress of EFNS. - Copenhagen, 2000.

1.1.4. Мультифокальная моторная невропатия

Мультифокальная моторная невропатия (ММН) - множественная демиелинизирующая моторная мононевропатия, протекающая с изолированным асимметричным поражением двигательных волокон периферических нервов, преимущественно на руках [1-8]. Первое описание мультифокальной демиелинизирующей невропатии со стойкими блоками проведения принадлежит американским неврологам R. Levis and A. Sumner et al., которые в 1982 г. описали пять пациентов с асимметричными двигательными и чувствительными нарушениями на руках и множественными блоками проведения при ЭНМГ. В 1986-1988 гг. ряд исследователей (D. Chad et al., G. Parri et al., A. Pestronk et al.) выделили патологию, которая характеризовалась чистой моторной фокальной демиелинизирующей невропатией с формированием блоков проведения, и установили ее

аутоиммунный генез [6]. В настоящее время считается, что это две отдельные нозологические формы, которые получили эпонимические названия - синдром Левиса-Самнера и ММН. Последняя патология считается редкой болезнью и встречается с частотой 1 случай на 100 тыс. населения. В большинстве исследований установлено, что мужчины страдают чаще женщин (соотношение муж. : жен. = 3 : 1). В 80 % случаев дебют заболевания приходится на возраст 20-50 лет [7]. По нашим данным, в структуре всех ВДП пациенты с ММН составляют 4,4 %, а средний возраст заболевших - 45,3 года. К настоящему времени ММН описана во многих странах мира. За последние годы в России опубликован ряд исследований, касающихся клинических, электрофизиологических и иммунологических аспектов ММН [2-4]. В Беларуси аналогичные исследования ранее не проводились.

Патогенез ММН связан с формированием множественных мелких (от 1-3 мм до 2 см) очагов демиелинизации двигательных нервов преимущественно на руках. При этом поражение дистальных сегментов конечностей (предплечье, кисть, стопа) преобладает над проксимальными (плечо, бедро). Установлено, что развитие ММН связано с выработкой аутоантител к компонентам периферического миелина. Достаточно специфичным (до 90 %) для этой патологии считается повышение уровня АТ к ганглиозиду GM₁, [3, 4, 6]. Однако их роль в развитии ММН окончательно не выяснена. Предполагается, что связывание данных АТ с миелином и формирование иммунных комплексов в области перехватов Ранвье сопровождается множественной фокальной демиелинизацией и блоками проведения импульса по нервам конечностей [7]. В результате аутоиммунных реакций развивается локальная аксонопатия с продукцией эктопической активности, приводящей к сокращению мышечных волокон (фибрилляций), получающих иннервацию ниже участка демиелинизации [2]. Причина избирательного поражения двигательных волокон при почти полной сохран-

иости чувствительных при ММН вероятно связана с различиями в их антигенной структуре, а также с различной восприимчивостью к повреждающим факторам [1]. При гистологическом исследовании моторных нервов выявляют признаки де- и ремиелинизации, формирование маленьких «луковичных головок» и в меньшей степени аксональную дегенерацию. В нерве не обнаруживают субиериневрального и эндоневрального отека, отсутствуют признаки иоспаления или патология сосудов [8].

Клинические проявления ММН характеризуются медленным (в течение нескольких лет) асимметричным похудением мышц рук. Мышечные гипотрофии всегда преобладают в кистях, что приводит к формированию мышечной слабости в них. Двигательные нарушения локализуются II зонах поврежденных нервов [6]. Чаще на разных уровнях страдают лучевой, срединный, локтевой и кожно-мышечный нервы доминантной руки в различных сочетаниях, что придает клинической картине у каждого больного мозаичный и индивидуальный характер [3]. В случаях прогрессирования процесса через несколько лет может присоединиться слабость в проксимальных или дистальных отделах нижних конечностей, которая, однако, всегда выражена и меньшей степени. Сухожильно-периостальные рефлексy при ММН чаще сохранены, что связано с небольшими участками демиелинизации нервов, не оказывающими существенного влияния на функционирование рефлекторной дуги [2]. При выраженной степени атрофии глубокие рефлексy на руках и ногах могут быть асимметрично снижены. У 2/3 пациентов с ММН отмечаются фасцикуляции мышц, Крампи и миокимии, которые преобладают в зоне поражения [1-3]. Описаны случаи одновременного поражения нервов конечностей и черепных нервов [4, 6]. Чувствительные, пирамидные, бульбарные, тазовые, дыхательные, вегетативные нарушения не характерны для ММН [5]. Симптомы корешкового натяжения, болезненности нервных Стволов не отмечаются. Течение ММН у большинства

больных медленно прогрессирующее с сохранением асимметрии на всем протяжении болезни. Вместе с тем в 30 % случаев отмечается чередование ремиссий и рецидивов с распространением процесса на другие сегменты конечностей [8]. Так, у одной из семи наших больных имел место рецидивирующий характер заболевания после периода относительной стабилизации в течение 14 лет.

Диагностика ММН основана на характерной клинической картине, лабораторных данных, результатах ЭНМГ и МРТ. Диагностические критерии заболевания представлены в табл. 6.

Таблица 6. Диагностические критерии ММН

Критерии	Диагностические признаки
I. Клинические	<ol style="list-style-type: none"> 1. Медленная или ступенеобразная прогрессирующая слабость в конечностях 2. Асимметричное распределение мышечной слабости 3. Число пораженных сегментов конечностей менее 7 4. Снижение или отсутствие рефлексов в пораженных конечностях 5. Руки поражены в большей степени, чем ноги 6. Дебют заболевания в 20-65 лет 7. Отсутствие поражения сенсорных волокон 8. Отсутствие бульварных расстройств 9. Отсутствие поражения центрального мотонейрона 10. Отсутствие признаков других невропатий 11. Отсутствие признаков миопатий
II. Лабораторные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уровень белка в ЦСЖ менее 1 г/л 2. Повышение титра антител к ганглиозиду GM₁, 3. Повышение интенсивности МР-сигнала от плечевого сплетения в режиме T_{7w}

Критерии	Диагностические прткакн
Ш. Электрофизиологические	1. Достоверный блок проведения импульса по моторным волокнам (не менее 50 %) при пошаговом исследовании 2. Вероятный блок по моторным волокнам (не менее 30 %) 3. Снижение СПИ, сопоставимое с демиелинуацией: менее 75 % нижней границы нормы. Дистальная латентность более 130 % верхней границы нормы, либо полное выпадение F-волн после 16-20 стимулов. Амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке сегмента не менее 0,5 мВ 4. СПИ по сенсорным нервам и амплитуда S-ответа в норме

Диагноз ММН достоверен при наличии I критерия (пункты 1-11), II критерия (пункт 1) и III критерия (пункты 1 + 4). Вероятный диагноз ММН устанавливается при наличии I критерия (пункты 1-3, 6-1 Г), II критерия (пункт 1) и III критерия (пункты 2 + 4). Возможный диагноз ММН правомочен при наличии I критерия (пункты 1, 7-11), II критерия (пункт 2 или 3) и III критерия (пункты 3 + 4) [4].

При оценке лабораторных критериев следует учитывать, что у 90 % больных с ММН уровень белка в ЦСЖ не изменен [8]. Диагностический признак повышения АТ ic ганглиозиду GM₁ довольно специфичен для ММН, но его чувствительность низка, так как данные АТ обнаружены при широком круге других заболеваний: ОВДП, ХВДП, моноклональных гаммапатиях, болезни моторного нейрона и др. [4]. В связи с этим повышение титра АТ к ганглиозиду GM_j считают не патогномичным критерием ММН, а лишь дополнительным признаком, указывающим на иммунопатологический характер поражения двигательных нервов [3]. При МРТ у части больных с ММН обнаруживают

гипертрофию шейных корешков, чаще при длительном течении болезни. Стимуляционная ЭНМГ является основной методикой при электрофизиологическом подтверждении диагноза ММН [1-8]. Обнаружение множественных блоков проведения импульса и временной дисперсии по двигательным нервам преимущественно верхних конечностей вне мест их типичной компрессии (туннелей) является типичным для данного заболевания (рис. 12). Блоки при ММН характеризуются постоянством и длительностью, могут существовать до 3 лет и более, несмотря на спонтанно текущий или обусловленный лечением процесс ремиелинизации [3]. В этой связи для целенаправленного поиска блоков применяют особую методику ЭНМГ пошаговой стимуляции нерва через 3-10 см [5]. По мере развития вторичной аксональной дегенерации выявляются признаки денервации: потенциалы фибрилляций, положительные острые волны, но в отличие от амиотрофического бокового склероза (АБС) эти изменения выявляются только в тех мышцах, которые иннервируются пораженными нервами [1].

Дифференциальную диагностику ММН проводят с туннельными синдромами (запястного канала, кубитальным,

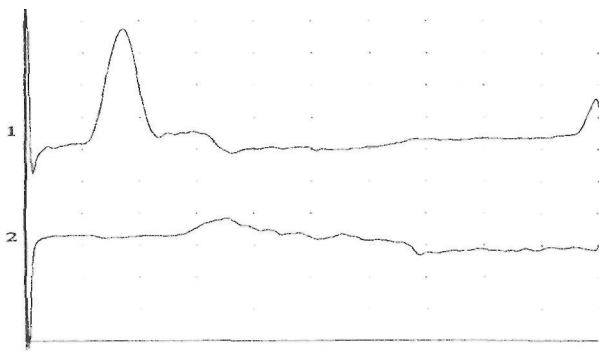


Рис. 12. ЭНМГ при ММН: М-ответы, зарегистрированные при стимуляции срединного нерва с дистальной (1) и проксимальной (2) точек: выраженный блок проведения и увеличение временной дисперсии на сегменте запястье - локтевой сгиб. СПИ снижена до 26 м/с

I юйона), спинальными амиотрофиями (дистальная форма), постполиомиелитическим синдромом, моторной формой ХВДП. В связи с потенциальной курабельностью ММН практическую важность имеет его отличие от АБС, который достаточно часто ошибочно устанавливается таким пациентам. Дифференциально-диагностические признаки ММН и АБС представлены в табл. 7.

Таблица 7. Дифференциальная диагностика ММН и АБС

Диагностические признаки	ММН	АБС
Тип течения	прогрессирующее, рецидивирующее, стационарное	прогрессирующее
Темп развития	медленный	быстрый
Типичный возраст	20-50 лет	50-70 лет
Локализация двигательных нарушений	Преимущественно дистальные парезы на руках	проксимальные и дистальные парезы чаще на ногах
Инд парезов	периферический	смешанный
< симметричность поражения	асимметрия	симметрия
I глубокие рефлексы	чаще нормальные	чаще высокие
Бульбарные симптомы	не характерны	встречаются часто
Фасцикуляции	не выражены, встречаются локально	распространенные, выраженные
Черепные нервы	поражаются редко	не поражаются
Дыхательные нарушения	не характерны	встречаются часто
Титр антител GM, •)ПМГ	высокий множественные блоки проведения на руках	низкий признаки поражения мотонейрона

С позиций доказательной медицины пока единственным средством лечения ММН в настоящее время является применение ВВИГ. Эффективность этой группы препаратов и качестве средства старт-терапии составляет 70-86 % [1, 5-7]. В процессе лечения наблюдается как нарастание силы, так и улучшение трудоспособности, могут исчезать блоки проведения. Положительные результаты ВВИГ не зависят от наличия или отсутствия антител GMj. Доза препаратов

составляет 0,4-1 г/кг на курс с повторением каждые 4-6 недель. Однако на фоне лечения значительному регрессу подвергаются лишь относительно недавно сформировавшиеся парезы, а длительно существовавшие дефекты остаются стабильными [3]. Назначение таблетированных, внутривенных КС в малых или больших дозах не эффективно, а иногда их использование может даже усугублять течение заболевания [8]. ПФ также неэффективен и может вызывать блоки проведения в ранее неповрежденных сегментах [8]. При ММН допускается использование циклофосфида в дозе 3 г/м², однако его широкое использование ограничено частыми побочными эффектами. Сочетание циклофосфида с ВВИГ позволяет удлинить интервал между инфузиями. Попытки лечения ММН циклоспорином, интерфероном бета-1а, азатиоприном, метотрексатом, ритуксимабом, пересадкой стволовых клеток пока себя не оправдали [6].

Прогноз при ММН для жизни благоприятен, однако у большей части больных в случаях прогрессирования процесса ММН приводит к ограничению трудоспособности и снижению качества жизни.

Литература

1. *Левин О. С.* Полинейропатии: Клиническое руководство. - М: Мед. информ. агентство, 2005. - С. 153-158.
2. *Меркулова Д. М., Иосифова О. А., Меркулов Ю. А.* Моторная мультифокальная невропатия. Диагностика и дифференциальная диагностика // *Практ. неврология и нейрореабилитация.* - 2009. 1 №2. - С. 21-25.
3. *Мозолевский И. В., Ахмеджанова Л. Т., Касаткина Л. Ф.* Мультифокальная моторная невропатия // *Неврол. журн.* - 2007. - № 3. - С. 32-36.
4. *Строков И. А., Ахмеджанова Л. Т., Яхно Н. Н.* Мультифокальная моторная невропатия. Клиническое, электрофизиологическое и иммунологическое исследования // *Неврол, журн.* 1 2008. - № 3. - С. 12-17.
5. *Leger J.-M., Salachas F.* Diagnosis of motor neuropathy // *Eur. J. Neurol.* - 2001. - № 8. - P. 201-208.

6. *Limn M., WiUison H.* Diagnosis and treatment in inflammatory neuropathies // J. Neur. Neuros. Psych. - 2009. - Vol. 80. - № 3. - P. 437-444.

7. *Ponget J.-Y.* Multifocal motor neuropathy / Teaching Course: Peripheral neuropathies in 5th Congress of EFNS, - Copenhagen, '000.

8. *Peripheral Neuropathy: a Practical Approach to Diagnosis and Management / Ed. D. Cros.* - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.-432 p.

1.1.5. Миастения гравис

Миастения гравис (МГ, болезнь Эрба-Тольдфлама-Жолпи) - патологическое состояние, проявляющееся мышечной слабостью, вследствие дефекта передачи нервного импульса на уровне синаптического аппарата [1-5, 11-13]. Впервые описана Thomas Willis в 1670 г. Значительно позднее польским неврологом S. Goldflam в 1893 г. раскрыта клиническая сущность заболевания - патологическая утомляемость мышц. Спустя 2 года немецкий врач F. Jolly получил электрофизиологическое подтверждение данного феномена и назвал эту патологию *myasthenia gravis pseudoparalytica*. Именно этот термин сохранился до настоящих дней и включен в МКБ-10 под шифром G70.

Заболевание встречается по всему миру и его распространенность на 1 млн населения колеблется от 45 случаев в Италии до 142 в США [13]. В Республике Беларусь, по данным Е. Н. Пономаревой, ее распространенность составляет 52,7 случая, а заболеваемость - 4,8 случая на 1 млн населения [8]. Существует мнение, что МГ подвержено в основном население мегаполисов [1]. Действительно, по данным Российского миастенического центра, уровень заболеваемости в Москве и Московской области в 1,5-2 раза выше, чем в других регионах России [2]. В Минске распространенность МГ в 3 раза выше (137,8 случая), чем в целом по республике [8]. Однако, по мнению М. И. Кузина, Б. М. Гехта,

этот факт связан в большей степени с более высоким уровнем диагностики в столицах [6]. МГ подвержены лица в широком возрастном диапазоне: дети (неонатальная МГ), подростки (ювенильная МГ), взрослые (МГ зрелого возраста) и пожилые (МГ пожилого возраста). В 15 % встречаются случаи врожденной миастении у новорожденных от женщин, страдающих этой патологией [11]. В большинстве исследований подчеркивается преобладание МГ у женщин (соотношение жен. : муж. = 1,5 : 1), со средним возрастом заболевших среди *женщин* 41,7 года и среди мужчин - 60,3 года [5, 12].

Классификация миастении за последние *годы* претерпела существенные добавления. Наиболее распространена систематизация МГ, предложенная Б. М. Гехт и Н. А. Ильиной [3] и дополненная Е. Н. Пономаревой [8].

Классификация МГ

1. По характеру течения миастенического процесса:

- миастенические эпизоды;
- миастенические состояния;
- прогрессирующая миастения;
- злокачественная миастения.

2. По степени генерализации двигательных расстройств:

А. Локальные формы:

- глазная;
- глоточно-лицевая;
- скелетно-мышечная.

Б. Генерализованные формы:

- без миастенических кризов;
- с миастеническими кризами.

3. По степени тяжести двигательных расстройств:

- легкая;
- средней степени тяжести;
- тяжелая.

4. По восстановлению двигательных функций на прием АХЭП и КС:

полная компенсация;
неполная компенсация;
плохая компенсация.

5. По отношению к вилочковой железе;

тимогенная (при гипер-, нормоплазии или атрофических изменениях);

тимомогеинная (с указанием характера тимомы).

МГ - классическое аутоиммунное органоспецифическое заболевание с установленным антигеном и антителами [7, 13]. В патогенезе МГ основными мишенями аутоиммунных реакций являются альфа-субъединицы антихолинэстеразных рецепторов (АХР), расположенные на постсинаптической мембране, и ионные каналы аксонов, так называемая ссропозитивная форма МГ [4]. АХР клеток скелетных мышц являются наиболее изученным трансмиттер-зависимым катонным каналом, который представляет гликопротеин, состоящий из пяти трансмембранных полипептидов, которые кодируются четырьмя различными генами. Веществом, открывающим данный канал, является ацетилхолин - нейро трансмиттер, высвобождаемый из нервного окончания в нервно-мышечное соединение. Два идентичных полипептида в пентамере имеют участки для связывания ацетилхолина. В норме после связывания ацетилхолина канал открывается на 1 миллисекунду, а затем опять закрывается. (дни антигенные детерминанты АХР служат для распознавания В-, а другие Т-лимфоцитами [13]. При МГ антитела К АХР взаимодействуют с антигенами, накапливаются в нервно-мышечном соединении, блокируя передачу импульса < нерва на поперечно-полосатую мышцу. Предполагается 1 основных механизма влияния антител на генерацию потенциала действия и мышечное сокращение при МГ: 1) изменение геометрии постсинаптической мембраны; 2) разрушение АХР, что приводит не только к их дефициту, но и к изменению функциональных свойств ионных каналов; 3) иммуно-фармакологический блок АХР [4, 10]. Кроме

установленных гуморальных нарушений при МГ получены данные, свидетельствующие о влиянии Т_H1 и Т_H2 типов Т-клеточного ответа, которые индуцируют повышенный синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкины-2, 4, 5, 6, 10, 12 и фактор некроза опухолей-альфа) [12].

У 15-20 % больных с клиническими проявлениями МГ в сыворотке крови отсутствуют антитела к АХР. Такие формы миастении называют «серонегативными». В этих случаях основной мишенью аутоиммунных реакций является специфическая мышечная тирокиназа (muscle-specific kinase, MuSK), единственный установленный пока антиген при МГ, не локализованный в тимусе. MuSK принимает участие в образовании групп АХР и их плотности на постсинаптической мембране. Предполагается, что один из возможных механизмов образования антител к MuSK связан с повышенным фосфорилированием АХР, что меняет конформационные свойства ионных каналов и повышает их готовность к сенситизации [1]. Уровень антител к MuSK коррелирует с тяжестью течения серонегативной МГ, значительно уменьшается на фоне иммуносупрессивной терапии, но не меняется после тимэктомии [9]. Развитие данной формы МГ наследственно детерминировано, так как установлена ее связь с редким гаплотипом HLA-DR14-DQ5 [13].

Влияние вилочковой железы на формирование МГ не однозначно. Ряд авторов полагают, что тимус у больных с МГ содержит В-лимфоциты, продуцирующие антитела против АХР [5]. Описан ряд ультраструктурных изменений в тимусе, характеризующих выраженную воспалительную реакцию, что не наблюдается у здоровых лиц. По данным М. И. Кузина, Б. М. Гехта, у 80-90 % больных с МГ обнаруживают гиперплазию вилочковой железы, у 10-40 % - злокачественные и доброкачественные опухоли, у 10-18 % - ее атрофию, у 3-10 % - вилочковая железа не изменена [6]. В то же время в 60-75 % случаев тимомы могут не давать никаких клинических проявлений МГ, более того, заболе-

клипе может развиваться уже после их удаления [1]. Предполагается, что вилочковая железа только запускает аутоиммунный механизм при МГ, который в последующем может продолжаться при участии других органов ретикулоэндотелиальной системы. Этим фактом можно объяснить и репрессирование МГ после тимэктомии [8].

Клинические проявления МГ связаны с патологической утомляемостью и слабостью мышц, которые носят динамический характер в течение суток, зависят от объема, продолжительности физической нагрузки и уменьшаются после отдыха [1-3]. Классическими симптомами МГ являются избирательная слабость глазных, лицевых, бульбарных мышц, мышц конечностей и туловища; мышечная слабость без болевого синдрома в сочетании с нормальными или даже оживленными сухожильно-периостальными рефlekсами и отсутствием расстройств чувствительности; значительное уменьшение слабости под влиянием АХЭП [8]. I Ia симптоматику МГ существенное влияние оказывают возраст пациентов и особенности течения болезни.

К наиболее доброкачественным и легким формам МГ < (относят миастенические эпизоды и миастенические состояния. Миастенические эпизоды в структуре МГ составляют 23,2 % и характеризуются кратковременным появлением миастенических симптомов, не требующих лечения, сменяющихся полной ремиссией [8]. Миастенические состояния (стационарное течение МГ) встречаются в 17 % случаев, что проявляется стабильными и нерезко выраженными симптомами болезни с продолжительными полными либо неполными ремиссиями, чаще у взрослых [3]. Прогрессирующая МГ встречается в 52-62 % случаев, чаще в детском и пожилом возрасте, проявляется нарастающей мышечной слабостью и распространением на другие мышечные группы. В этих больных могут наблюдаться кратковременные и неполные ремиссии [6]. Злокачественная МГ составляет в структуре заболевания до 25 %, преобладает в зрелом возрасте,

отличается непрерывным прогрессированием процесса практически с первых дней появления миастенических симптомов и чередуется с локальными либо генерализованными кризами [12].

Полиморфизм заболевания определяет вовлечение в патологический процесс глазной, лицевой, бульбарной или поперечно-полосатой мускулатуры туловища, конечностей, поражение ее в различных сочетаниях и в неодинаковой степени. Глазная форма преобладает в дебюте МГ и часто проявляется асимметричным опущением век, множественным двоением, косоглазием, ограничением движения глазных яблок, которые связаны с поражением экстраокулярных мышц, при интактности внутренних мышц глаза [2]. Диплопия может быть обусловлена вовлечением только одной из наружных глазных мышц и поэтому неврологическая картина не соответствует клинике поражения глазодвигательных нервов. Так при выраженном ограничении подвижности глазного яблока снаружи у больных с МГ не наблюдается сходящегося косоглазия, что характерно для поражения отводящего нерва. Эти проявления меняют свою интенсивность в течение дня, увеличиваясь к вечеру, при зрительной либо физической нагрузке. Изолированная глазная форма встречается только у 20-25 % больных, чаще в пожилом возрасте, а у 60-70 % в течение первого года болезни переходит в другие формы МГ [13].

Глоточно-лицевая форма МГ проявляется расстройством глотания, гиперсаливацией, гнусавостью голоса и затруднением жевания, реже страдает речь (из-за затруднения подвижности языка). Эти симптомы часто сочетаются со слабостью мимических мышц и преобладают у лиц старше 60 лет. При данной форме характерна диссоциация бульбарных симптомов, когда при хорошей звучности голоса больные плохо глотают либо, хорошо глотая, отмечают при нагрузке осиплость голоса. Типична утомляемость жевательных мышц в процессе еды, особенно трудно пережевываемой пищи (например, сала), при этом челюсть больных

свисает и они вынуждены поддерживать ее рукой. Ремиссии при этой форме встречаются очень редко [8].

Скелетно-мышечная форма МГ является редким проявлением заболевания (5,2 %), чаще встречается у женщин 20-40 лет. Эта форма проявляется слабостью мышц шеи и проксимальных отделов конечностей, что приводит к возникновению симптомов «свислой головы» и «утиной походки», затруднению подъема по лестнице или наклона туловища. В тяжелых случаях слабость распространяется на дистальные отделы рук и ног, но при этом рефлексы и чувствительность не страдают [5].

Генерализованная форма - наиболее типичное проявление МГ, которое встречается в 60,3 % случаев. Она проявляется сочетанным поражением краниальных мышц, туловища и конечностей, чаще трансформируется из локальных форм. Мышечная слабость при этой форме наблюдается в разных сочетаниях со стороны глаз, глотки, шеи, проксимальных отделов конечностей, грудной клетки. Сухожильные и периостальные рефлексы, как правило, сохранены. Нарушений чувствительности нет. Для этой формы достаточно характерно (в 20-42 %) рецидивирующее течение с частичными или полными ремиссиями [3, 5].

У 15-20 % больных течение МГ может осложняться развитием миастенических и холинергических кризов, причем у трети из них наблюдаются повторные кризы [14]. Общими признаками кризов являются быстрое нарастание дыхательных нарушений, бульбарного симптомокомплекса, усугубление глазодвигательных нарушений, двоения, слабости в конечностях, сопровождающихся страхом, беспокойством, спутанностью сознания. Различия между кризами представлены в табл. 8.

Течение МГ за последние 15-20 лет существенно изменилось. В настоящее время нечасто встречаются классические формы болезни, при которых поражение нервно-мышечной передачи медленно идет сверху вниз, когда первыми поражаются глазные, затем глоточно-лицевые, скелетные

Таблица 8. Различия между миастеническим и холинергическим кризами

Признаки	Миастенический крт	Холинсргический криз!
Причины	недостаток АХЭП	избыток АХЭП
Реакция на АХЭП	положительная	отрицательная
Зрачки	мидриаз	миоз
Слюноотделение	снижение	повышение
Перистальтика кишечника	ослабление	повышение, диарея, рвота
Кожные покровы	сухость	влажные
Пульс, АД	тахикардия, повышение АД	брадикардия, понижение АД
Цвет кожи	бледный	гиперемия
Тремор, крампи	нет	есть

мышцы и лишь спустя несколько лет от начала болезни наступает генерализация мышечной слабости. В настоящее время нередко случаи дебюта МГ генерализованной формы, а иногда сразу с миастенического криза после, казалось бы, незначительных факторов (перенесенные накануне респираторные инфекции, прием препаратов, усиливающих блок нервно-мышечной передачи, и др.). Причина патоморфоза МГ, вероятно, связана с изменениями иммунного реагирования к АХР вследствие комплекса внешних и внутренних причин [7]. Такое развитие МГ, по нашему опыту, чаще встречается у лиц старше 60 лет.

Диагностика МГ основана на 5 критериях: 1) анализе типичной клинической картины; 2) использовании тестов (механических либо медикаментозных) для выявления патологической утомляемости мышц; 3) результатах иммунологических анализов; 4) данных ЭНМГ; 5) исследовании состояния вилочковой железы. Диагноз МГ становится достоверным при наличии 4 критериев заболевания [2].

При проведении механических тестов пациенту предлагают: 1) в течение нескольких минут смотреть на предмет, поднятый выше уровня глаз, или 10 раз плотно закрыть и открыть глаза (проба Вартенберга), что может вызвать появление или увеличение птоза; 2) подержать сильно сжатые

ми зубами шпатель (для выявления слабости жевательных мышц); 3) сделать 10 приседаний, после чего оценивают (•иу в ногах; 4) произвести 10-20 движений вытянутыми по горизонтали руками. При этом одновременно с нарастанием слабости в проксимальных отделах рук появляется симптом «крыловидных лопаток» [8].

Медикаментозные тесты направлены на устранение или уменьшение нервно-мышечной передачи на введение АХЭП и ибо на увеличение слабости мышц после введения релаксирующих препаратов. Мышечная сила оценивается до пробы и через 30 минут после инъекций. К их числу относят: 1) прозеринный тест, когда вводят подкожно 2 мл 0,05%-ного раствора прозерина или калимин в дозе 2 мл 0,1%-ного раствора; 2) релаксационный тест показан при пегкой степени и не применяют при глоточно-лицевой форме МГ, когда вводят 2-4 мл диазепама внутримышечно [3, 8].

При проведении иммунологических анализов у больных с генерализованной МГ в 70-90 % случаев обнаружился антитела к АХР [5, 12]. При глазной форме МГ повышенный титр АТ выявляется менее чем у 60 % больных [13]. По мнению большинства исследователей, тест не специфичен для МГ, так как возможны как отрицательные, так и ложноположительные результаты (при полимиозите, болезни моторного нейрона и др.). Кроме того, отсутствует корреляция между титром антител к АХР и тяжестью заболевания [10]. При серонегативной МГ у 40-70 % пациентов мы являют антитела к MuSK, которые никогда не встречаются при серопозитивной МГ, а также при других АЗ [9].

Среди электрофизиологических методик наибольшую Диагностическую значимость для МГ имеет стимуляционная ЭНМГ. Применяя ритмическую стимуляцию двигательных нервов с частотой 3 Гц, можно выявить нарушения перипо-мышечной передачи, специфичные для этой патологии ии. Анализируют степень снижения (декремент) пятого М ответа по отношению к первому М-ответу. В норме амплитуда повторных М-ответов не меняется либо разница

между ними не превышает 5-10 %. При серопозитивной МГ регистрируется декремент различной степени выраженности, максимально достигающий 60-80 % (рис. 13). Обычно исследуют дельтовидную и трапециевидную мышцы. Декремент с круговой мышцы глаза, как правило, не выявляется. Чувствительность методики достаточно высока для глазной и генерализованной МГ, составляя более 85 % [13]. После проведения прозеринового пробы амплитуда М-ответов увеличивается или нормализуется. Особенностью серонегативной МГ является отсутствие декремента в 83,3 % случаев [9].

Для оценки состояния вилочковой железы используют пневмомедиастинографию, радионуклидное сканирование, КТ и МРТ грудной клетки. Пневмомедиастинография - инвазивное исследование, при котором в качестве контрастного вещества чаще используют кислород. Метод позволяет судить о размерах вилочковой железы и в определенной степени о ее морфологической структуре (тимоме, гиперплазии, жировой инволюции). При радионуклидном сканировании с технецием ($Tc^{99,111}$) можно выявить избыточную фикса

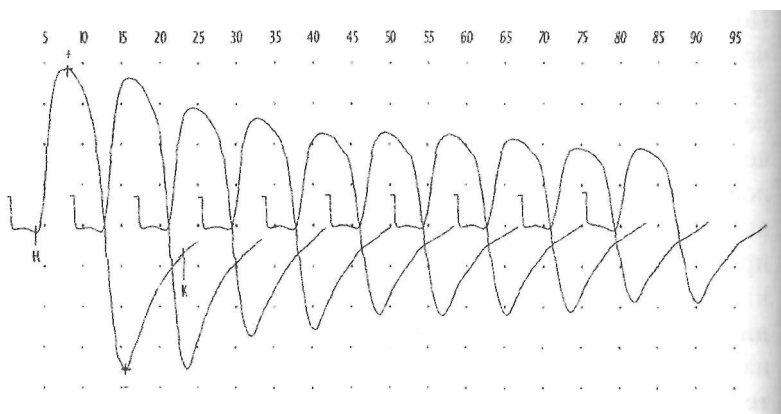


Рис. 13. ЭМГ при МГ: М-ответы, записанные с дельтовидной мышцы при стимуляции подмышечного нерва в точке Эрба с частотой 3 Гц: регистрируется декремент пятого М-ответа по отношению к первому, равный 40 %

Цию изотопа в проекции вилочковой железы, что указывает на ее повышенную функциональную активность. КТ (МРТ) и рудной клетки - неинвазивные методы исследования, которые позволяют выявить тимомы даже малых размеров (1-2 см), их форму, гомогенность, наличие кальцинатов, взаимоотношение с другими органами средостения. Недостатком этих методов является значительная лучевая нагрузка (при КТ) и невозможность функциональной оценки состояния вилочковой железы.

Дифференциальный диагноз МГ проводят с широким спектром неврологических и соматических заболеваний, миастеническими синдромами. Глазную форму МГ следует дифференцировать с краниальной демиелинизирующей и диабетической ПНП, синдромом верхней глазничной щели, офтальмоплегической формой миодистрофии Грефе. Для последней характерно медленное нарастание глазных симптомов, их симметричность, отсутствие диплопии и динамики на протяжении дня, частое повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Глоточно-лицевую форму МГ необходимо отличать от амиотрофического бокового склероза, стволового энцефалита, опухоли ствола и особенно от острого либо хронического нарушения мозгового кровообращения в вертебро-базилярном бассейне, что актуально для МГ пожилого возраста. Для сосудистой патологии кроме птоза и бульбарного синдрома, как правило, характерны вестибуло-мозжечковые, пирамидные и чувствительные расстройства, отсутствует реакция на введение АХЭП. Генерализованную форму МГ дифференцируют с конверсионными расстройствами, демиелинизирующими заболеваниями ЦНС и ПНС, периодическими (гипер- или гипокалиемическими) параличами, синдромом хронической усталости, миопатиями и др. У части больных МГ необходимо отличать от миастенического синдрома Ламберта-Итона и миастенического синдрома при ботулизме, при котором мидриаз, парез аккомодации, бульбарные нарушения и слабость в конечностях сочетаются с острым гастроэнтеритом.

Терапия МГ различается в зависимости от характера течения заболевания, степени генерализации двигательных нарушений и наличия миастенических кризов. Обычно назначают комплекс симптоматических, патогенетических, а также немедикаментозных методов лечения.

Основным способом симптоматической терапии любой формы МГ рассматривают назначение АХЭП, которые, блокируя активность ацетилхолинэстеразы, способствуют более длительному взаимодействию ацетилхолина с АХР, но не влияют в целом на течение болезни [10]. АХЭП отличаются по длительности действия: прозерин (2-3 ч), калимин (5-6 ч), нейромидин (6-8 ч), мителаза (6-8 ч) и убретид (24 ч). Дозировка АХЭП подбирается индивидуально, ориентируясь на длительность действия и их эффективность. Схема приема не должна быть стабильной по времени и обычно зависит от объема предполагаемой физической нагрузки. При глоточно-лицевой форме МГ для облегчения приема пищи АХЭП целесообразно принимать за 30 мин - 1 час до еды [5]. Одновременно с АХЭП обычно назначают хлорид калия 3 г/сут (при декомпенсации МГ внутривенно 4 % - 20-30 мл) и верошпирон 15 мг/сут. В комплексное лечение целесообразно включать антиоксиданты: тиоктацид (внутривенно 600 мг/сут), актовегин (внутривенно 10 мл) [8].

Методами выбора патогенетической терапии МГ являются КС, цитостатики, ПФ, ВВИГ, облучение либо удаление вилочковой железы [13].

При отсутствии компенсации на прием АХЭП препаратами первой линии являются КС, которые назначают по трем схемам: 1) пульс-терапия (метилпреднизолон 1000 мг/сут внутривенно); 2) альтернирующей схеме (преднизолон 1 мг/кг в утренние часы через день); 3) в неравных дозах (один день преднизолон в дозе 1 мг/кг, второй день - 0,5 мг/кг) [2]. По одной из схем КС назначают до стойкого улучшения с последующей постепенной отменой препаратов. На фоне подобной терапии следует учитывать возможность ухудшения состояния больных, особенно при МГ по-

жилого возраста, вплоть до развития холинергических кризов. Повторные и длительные курсы КС у 10-12 % больных С МГ приводят к формированию гормонозависимых форм МГ, при которых определенные для каждого больного дозы КС (чаще 4-16 мг медрола) оставляют на пожизненный прием. Одновременно с КС у части больных с тяжелым течением МГ оправдано назначение синтетических аналогов адренокортикотропного гормона (синактен-депо по 1мл внутримышечно через 2-3 дня, 10 инъекций на курс). В целом на приеме КС улучшение или ремиссию наблюдают у 80 % больных с МГ [11].

В случаях прогрессирующей или злокачественной МГ методами лечения второй линии являются ВВИГ, ПФ и цитостатики. ВВИГ (веноиммун, гамма ВВ) в дозе 2 г/кг веса на курс являются высокоэффективным способом лечения декомпенсаций МГ, однако их стоимость очень высока. Препараты вводят очень медленно. Побочные эффекты к виде повышения температуры, головной боли, тошноты наблюдаются очень редко [10]. ПФ для удаления циркулирующих антител к АХР проводят больным с выраженной декомпенсацией заболевания. Используют дискретный или аппаратный непрерывный цикл с заменой до 2 л плазмы на курс, разделенный на 4-5 сеансов [2]. При МГ пожилого возраста при отсутствии эффекта от АХЭП в комплекс лечения можно включать цитостатики: метотрексат (2,5-5 мг/сз'т) или азатиоприн 50-200 мг/сут) под контролем лабораторных показателей крови. Использование цитостатиков позволяет снизить дозу КС или увеличить интервал между курсами ПФ.

Удаление вилочковой железы широко используют в лечении МГ. По мнению Р. Лайсека и Р. Барчи, показаниями к оперативному лечению МГ являются: 1) выявление тимом; 2) МГ зрелого возраста и ювенильная МГ с началом на втором десятилетии жизни легкой и умеренной степени с длительностью заболевания 3-18 мес; 3) прогрессирующая МГ при отсутствии эффекта на максимальные дозы

АХЭП; 4) злокачественная МГ после максимального улучшения под влиянием КС и ПФ [5]. Тимэктомия приводит к безмедикаментозной ремиссии у 35 % больных и к медикаментозной ремиссии у 54 % пациентов с МГ [11]. Следует учитывать развитие миастенических кризов у 12,3 % больных после тим-, тимомэктомий, как правило, с наличием бульбарных или дыхательных нарушений до операции. Большинство авторов предлагают с большой осторожностью подходить к решению вопроса об удалении вилочковой железы маленьким детям [6, 12]. Ранее широко применяемая рентгенотерапия вилочковой железы в настоящее время практически не используется [8].

Лечение миастенических кризов начинают с внутривенного введения прозерина в дозе 2 мл и метилпреднизолона 500-1000 мг. При отсутствии эффекта через 10-15 мин допустимо дополнительно введение 1 мл прозерина внутривенно. В случаях холенергического криза назначают атропин. При отсутствии эффекта проводят интубацию больных и перевод на ИВЛ. Показаниями для интубации трахеи являются: 1) снижение жизненной емкости легких менее 15 мл/кг; 2) уменьшение P_{O_2} (менее 70 мм рт. ст.); 3) повышение P_{CO_2} (более 50 мм рт. ст.) и снижение P_{H} (менее чем 7,3); 4) выраженный орофациальный парез, не коррегируемый АХЭП и КС [14]. Продолжительность ИВЛ определяется тяжестью дыхательных нарушений. В этот момент необходимо исключить назначение АХЭП, что вызывает бронхорею и механическую закупорку интубационной трубки. Одновременно проводят пульстерапию КС, ПФ или ВВИГ в стандартной дозе. При отсутствии эффекта в течение 3-4 дней выполняют трахеостомию [1]. В периоде проведения реанимационных мероприятий и в последующем больным с МГ противопоказано назначение антибиотиков аминогликозидного ряда (гентамицин), пептидных (полимиксин В), эритромицина, клиндомицина, антиаритмических средств (лидокаин), бета-блокаторов, фенитоина, транквилизаторов (диазепам).

I Jo мере восстановления дыхания ИВЛ отключают и вновь переводят больных на адекватные дозы АХЭП.

Прогноз у больных с МГ в целом благоприятен. По нашим данным, фармакологическая ремиссия достигается у 60-70 % больных с МГ. Худший прогноз наблюдается у больных, плохо реагирующих на прием АХЭП, с частыми обострениями, требующими повторных введений КС, и склонностью к кризовому течению. Летальность от МГ в настоящее время колеблется от 4 до 12 % [8].

Литература

1. *Бойко В. В., Волошина Н. П., Егоркина О. В.* Современные взгляды на диагностику и лечение миастении // *Неврологический журнал*. - 2009. - № 1. - С. 50-53.
2. *Гехт Б. М., Санадзе А. Г.* Миастения: диагностика и лечение // *Неврол. журн.* - 2003 (прил. № 1). - С. 8-12.
3. *Гехт Б. М., Ильина Н. А.* Нервно-мышечные болезни. - М.: Медицина, 1982. - 352 с.
4. Дизрегуляционная патология нервной системы / Под ред. Б. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. - М: Мед. Информ. агентство. - 2009. - С. 312-313.
5. *Лайсек Р. П., Барчи Р. Л.* Миастения: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1984. - 272 с.
6. *Кузин М. И., Гехт Б. М.* Миастения. - М.: Медицина, 1996. - 224 с.
7. *Пономарев В. В.* Аутоиммунные заболевания: настоящее и будущее // *Международ. неврол. журн.* - 2008. - № 6. - С. 145-148.
8. *Пономарева Е. Н.* Миастения: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения. - Минск: Мет, 2002. - 175 с.
9. *Щербакова Н. И., Санадзе А. Г., Сиднеев Д. В.* Клинические и электрофизиологические особенности серонегативной миастении // *Жури, невропатологии и психиатрии.* - 2008. - № 3. - (I. 4-10).
10. *Aarli J.* Autoimmunity at the muscle and neuromuscle junction / *leaching Course: Immune-Mediated disorders in 5* Congress EFNS.* - Copenhagen, 2000.
11. *Current Therapy in Neurological Diseases / Ed. R. Johnson, J. Griffin, J. Mc. Arthur.* - Elsevier, 2006. - P. 387-391.

12. Myasthenia Gravis and Related Disorder / Ed. H. Kaminski. - Totowa: Humana Press Inc, 2009. - 320 p.

13. Neuromuscular Disease: Evidence and Analysis in Clinical Neurology / Ed. M. Benatar. - Totowa: Humana Press Inc, 2008. I P. 311-332.

14. Tough Calls in Acute Neurology / Ed. A. Rabinstein, J. Dicks. Elsevier, 2006. - P. 283-292.

1.1.6. Изолированные церебральные васкулиты

Изолированные церебральные васкулиты (ИЦВ) - группа гетерогенных заболеваний с первичным избирательным воспалительным поражением артерий головного мозга среднего и малого диаметра [4, 6]. Их истинная частота не известна в связи с отсутствием четких клинических критериев заболевания, специфических лабораторных тестов и результатов инструментальных исследований. У ряда больных в специализированных неврологических стационарах диагноз ИЦВ не устанавливают в связи с наличием нескольких факторов риска сосудистой патологии головного мозга или возникновением заболевания в пожилом возрасте [1]. Так или иначе, эта патология встречается нечасто и, по данным С. Salvarani и соавт., наблюдавших 101 пациента за 21 год, ее распространенность составляет 2,4 случая на 1 млн населения [7]. Еще реже встречаются изолированные васкулиты с поражением спинного мозга и ПНС. Страдают лица любого пола, одинаково часто мужчины и женщины в возрасте 20-50 лет [2].

Основным патогенетическим механизмом ИЦВ является воспаление сосудов ЦНС, которое обычно носит инфекционный или аутоиммунный характер либо формируется вследствие гиперчувствительности эндотелия артерий мозга [8]. Мишенью (аутоантигеном) формирующихся иммунных реакций оказываются эндотелиальные клетки артерий мозга мелкого и среднего калибра. Повреждение сосудистой стенки при ИЦВ происходит за счет прямого воздействия циркулирующих АТ, отложения иммунных комплек-

сов либо участия различных форм нарушенного клеточного иммунитета [3]. Аутоиммунное воспаление приводит к сужению просвета церебральных, артерий и последующей ишемии соответствующих зон головного мозга с формированием инфарктных очагов. Патоморфологически в сосудистой стенке наблюдается лейкоцитарная инфильтрация, козможно образование гранулем.

Клинические проявления ИЗВ неспецифичны и отличаются значительным полиморфизмом. Начало, как правило, острое либо подострое, вслед за перенесенной респираторной инфекцией или ангиной. Реже имеет место хроническое, иногда рецидивирующее течение. Общеинфекционные признаки для ИЦВ не характерны. Неврологические симптомы обычно имеют многоочаговый характер и зависят от топической локализации очагов поражения головного мозга [2]. Наблюдаются признаки повреждения как серого, так и белого вещества, Часто отмечается вовлечение нескольких систем мозга. Поражение пирамидной системы встречается у всех больных с ИЗВ и варьирует от асимметричного повышения сухожильно-периостальных рефлексов, до легких гемипарезов с патологическими стопными знаками группы Бабинского и Россолимо. При локализации процесса в передней центральной извилине возможно развитие монопарезов. У части больных имеет место стволово-мозжечковый синдром в виде горизонтального, вертикального либо множественного нистагма, межъядерной офтальмоплегии, статической и динамической атаксии [1]. Реже встречаются сенсомоторная афазия, зрительные (гомимная или квадрантная гемианопсия) или чувствительные нарушения в конечностях и судорожный синдром в виде парциальных либо вторично генерализованных приступов [8]. При хроническом рецидивирующем характере процесса (несмотря на молодой возраст) развиваются когнитивные нарушения корково-подкоркового типа.

Единственным достоверным методом диагностики ИЦВ считают биопсию паренхимы или оболочек головного

мозга [3, 6]. Однако этот способ диагностики в Беларуси, других странах СНГ не получил широкого распространения в связи с рядом технических сложностей при стереотаксическом наведении и реальной опасности внутримозговых кровотечений. Распознавание этой патологии базируется на анализе клинической картины, лабораторных данных, результатах МРТ головного мозга и ангиографии. Значимых изменений при рутинных анализах крови и ЦСЖ не отмечается. В биохимических анализах у части больных выявляют С-реактивный белок. Наиболее информативными лабораторными тестами при ИЦВ считают повышение титра антинуклеарных и анти-ДНК антител в 50 % случаев [3]. Использование сочетания этих двух анализов, по нашим данным, специфично у 83,5 % больных с ИЦВ [1]. Проведение МРТ головного мозга в T_{2w} режиме позволяет выявить у всех больных с ИЦВ множественные (более двух) гиперинтенсивные очаги в сером и белом веществе головного мозга. Очаги обычно локализуются в затылочной, височной, теменной областях, внутренней капсуле, таламусе, мосту, ножке мозга, мозжечке, четверохолмии [7]. Характерными особенностями очагов является отсутствие их компрессирующего воздействия на окружающую мозговую ткань, множественный характер, малые размеры (в среднем 10-20 мм, не более 30 мм в диаметре) и способность к накоплению контраста (рис. 14, а, б). При хроническом течении ИЦВ на МРТ головного мозга выявляют атрофический процесс серого вещества в виде умеренного расширения борозд полушарий. Изменения на ангиограммах при ИЦВ встречаются с частотой от 37 до 90 % и представлены множественными сегментарными сужениями и расширениями сосудов, их внезапным прерыванием сосудов, смазанностью сосудистых контуров, развитием коллатералей, сосудистой окклюзией и удлинением времени кровотока [2].

Дифференциальный диагноз ИЦВ проводят с системными васкулитами, РС и его вариантами; мультифокальными энцефалитами; другими причинами инфарктов мозга

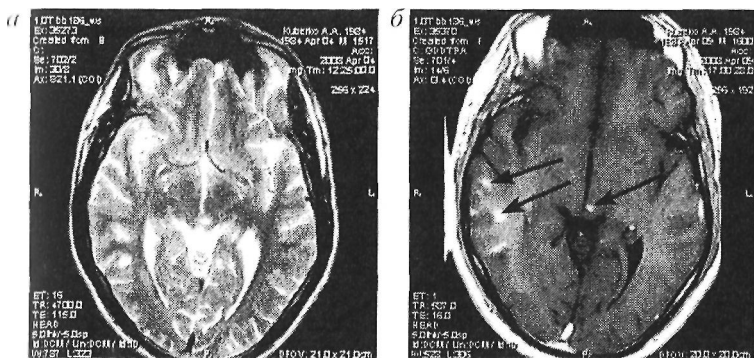


Рис. 14. МРТ головного мозга при ИЦВ: а- в правой височной области определяются гиперинтенсивные в T_{2w} очаги от 15 до 29 мм в диаметре. Назальные цистерны, желудочки мозга, кортикальные борозды не расширены; б - контрастное усиление этого же больного: интенсивность очагов значительно повысилась. В правой височной области определяются множественные очаги от 3 до 29 мм в диаметре и проекции четверохолмия слева

В молодом возрасте (антифосфолипидный синдром, незаращение овального отверстия и др.). При любой клинической форме системного васкулита поражение нервной системы является только частью клинической картины и всегда дополняется ишемическим поражением нескольких органов или систем в различных сочетаниях: слизистых оболочек, кожи, мышц, суставов, глаз, сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта, которые сопровождаются неспецифическим интоксикационным синдромом. Для демиелинизирующих заболеваний с преимущественным поражением ЦНС (РС, оптиконевромиелит Девика, болезнь Марбурга, концентрический склероз Бало) характерно преобладание среди женщин, частое клиническое или субклиническое вовлечение зрительных нервов, повышение уровня моноклональных антител в ЦСЖ, поражение преимущественно белого вещества головного мозга по данным МРТ с типичной локализацией очагов в перивентрикулярных и субкортикальных зонах мозга [3]. Мультифокальные энцефалиты характеризуются гипертензионным и общеинфекционным

синдромами, клеточно-белковой диссоциацией в ЦСЖ, положительными серологическими анализами к вирусам, а также типичной локализацией очагов в височных долях мозга, иногда с перифокальным отеком. Антифосфолипидный синдром характеризуется рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами различной локализации, невынашиванием беременности, тромбоцитопенией, положительными тестами к волчаночному антикоагулянту и кардиолипидными антителами. Незаращение овального отверстия часто протекает бессимптомно. У взрослых отмечаются утомляемость, одышка, признаки застойной сердечной недостаточности или нарушение ритма. Диагноз подтверждают результаты УЗИ сердца.

Лечение ИЦВ включают назначение КС (**1-1,5 мг/кг**), иногда в сочетании с цитостатиками (метотрексат 2,5-5 мг/сут), вазоактивными препаратами (сермион 30 мг/сут), антиагрегантами (курантил 75 мг/сут) и иммуномодуляторами (пентоксифиллин 800-1200 мг/сут). По данным С. **Salvarani et al.**, лучшие результаты лечения отмечены у пациентов с очагами, накапливающими контраст при МРТ [7].

Прогноз при **ИЦВ** в целом благоприятен. Однако у своевременно недиагностируемых больных заболевание прогрессирует, приводит к когнитивным нарушениям, утрате трудоспособности и, в ряде случаев, к летальному исходу [6].

Литература

1. *Пономарев В. В., Алейникова Н. Е.* Изолированные церебральные васкулиты: миф или реальность? // Укр. неврол. журн. - 2008. - №4. - С. 19-24.
2. *Салихов И. Г., Богданов Э. К, Заббарова А. Т.* Церебральные васкулиты: особенности клинических проявлений и принципы диагностики // Казан, мед. журн. - 2003. - С. 71-77.
3. *Berger T.* Neuroimmunological laboratory test in the diagnosis of demyelinating CNS diseases. Teaching Course: Differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases in 114 Congress of EFNS. - Brussel, 2007.
4. *Kelley R. E.* CNS vasculitis // Front. Biosci. - 2004. - № 9. - P. 946-955.

5. Chen L., Guo Y. Primary agiitis of central nervous system // lliongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. - 2006. - Vol. 28. - № 3. - i' 433-456.

6. Litkas C, Keyvani K., Bornke C. Primary angiitis of the central nervous system presenting with subacute and fatal course of disease: n case report // BMS Neurol. - 2005. - № 5. - P. 16-20.

7. Salvarani C, Brown R., Calamia K. Primary central nervous n.eiini vasculitis: analysis of 101 patients // Ann. Neurol. - 2007. - Vol. 62. - № 5. - P. 442-445.

8. Younger D. Vasculitis of the nervous system // Curr. Opin. Neu- rи 2004. - Vol. 7. - № 3. - P. 317-336.

1.1.7. Синдром ригидного человека

Синдром ригидного человека (СРЧ, *stiff-man syndrome*, | Индром ригидного позвоночника) - хроническое заболева- ние ЦНС, характеризующееся прогрессирующей ригидно- і і ю, болезненными мышечными спазмами аксиальной му- шулатуры и мышц проксимальных отделов конечностей [1, 3, 5]. Впервые описана F. Moersch и M. Woltman в 1956 г. Г'пспространенность СРЧ составляет 1 случай на 1 млн на- селения, в равной степени у мужчин и женщин в возрасте 40-60 лет [6]. Преобладают спорадические случаи болезни. I выделяют три гетерогенных вида СРЧ. Аутоиммунный вид Чаще встречается у женщин и сочетается с сахарным диа- бетом I типа, тиреоидитом Хашимото, пернициозной анемии, аутоиммунным полиэндокринным синдромом, миасте- нией гравис [10]. При паранеопластическом виде чаще стра- и:UOT мужчины на фоне мелкоклеточного рака легких [9]. Идиопатический вид в одинаковой мере поражает мужчин и женщин. Клиническими вариантами СРЧ являются *stiff-lunh syndrome*, проявляющийся скованностью и спазмами [Олько в одной конечности, и сочетание СРЧ с миоклону- ВОМ], глазодвигательными нарушениями, атаксией и эпилеп- шческими припадками [1, 8].

В патогенезе СРЧ основную роль играет выработка цир- кул'і ирующих АТ против некоторых синаптических антигенов.

Наиболее часто мишенью аутоиммунных реакций является декарбоксилаза глутаминовой кислоты (ДГК). Этот фермент принимает участие в синтезе большинства ингибиторов синаптической передачи. Его главной функцией является метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) - одного из основных тормозных медиаторов в нейронах ЦНС [1, 10]. Аутоантитела против ДГК представляют собой протеины с молекулярной массой 65 и 67 Д, которые вступают в реакцию антиген-антитело и снижают биосинтез ГАМК. Вследствие недостаточности тормозных надсегментарных влияний повышается активность спинальных альфа-мотонейронов спинного мозга [4]. Постоянно повышенная мышечная активность вызывает деструкцию белков цитоскелета мышечных волокон - титина и небулина, результатом которого является ухудшение опорных и эластических свойств мышечного волокна [1]. Механизм перекрестной реактивности лежит в основе частой (30 %) сопутствующей СРЧ аутоиммунной эндокринопатии с поражением поджелудочной, вилочковой и щитовидной желез [8]. В случаях паранеопластического СРЧ у больных обнаруживают АТ к синаптическому мембранному протеину амфифизину [9]. Наследственный механизм формирования СРЧ не доказан, однако отмечается выраженная иммуногенетическая ассоциация с гаплотипами DR₃ и DQB, системы HLA [6].

Клинические проявления заболевания начинаются постепенно, с чувства скованности в одной или двух ногах. Спустя несколько лет ощущение скованности усиливается и захватывает аксиальную мускулатуру. Наиболее выражено поражение грудино-ключично-сосцевидных, паравертебральных и абдоминальных мышц. Мышечное напряжение носит постоянный, симметричный характер и приводит к различным деформациям преимущественно в грудном и поясничном отделах позвоночника (гиперлордозу, сколиозу кифосколиозу). Патологическая установка туловища усугубляется при вертикализации [2]. Мышцы становятся плотными при пальпации, у некоторых больных наблюда-

стия их гипертрофия. Фибрилляции и фасцикуляции мышц не характерны. В ряде случаев больной может преодолевать произвольное мышечное сокращение и выполнять повседневную работу. В последующем присоединяются болезненные судороги мышц языка, плеч, живота, позвоночника, конечностей, усиливающиеся при активных или пассивных движениях, шуме или эмоциях [3]. Мышечные спазмы приводят к рефлекторным ретракциям головы, затрудненному либо частому дыханию, постепенному развитию миогенических контрактур крупных суставов. В связи с прогрессирующим мышечным напряжением возникают трудности при ходьбе, самообслуживании, отмечаются частые падения. Характерной особенностью мышечного напряжения при СРЧ является его исчезновение во время сна или после внутривенного введения 10 мг диазепама [6]. Глубокие рефлексы чаще сохранены или слегка снижены, чувствительность не нарушена. Часто наблюдаются постоянные либо приступообразные вегетативные нарушения (пароксизмальная тахикардия, повышение АД, диффузный гипергидроз) [3]. Высшая нервная деятельность обычно не страдает, однако у части больных имеют место различные социальные фобии (агорафобия, страх, снижение настроения) [8]. К числу более редких проявлений СРЧ относят потерю зрения (вследствие аутоиммунной ретинопатии), диплопию, мозжечковый и эпилептический синдромы [1]. В случаях сочетания СРЧ и сахарного диабета к клинической картине присоединяются явления сенсо-арефлекторной ПНП.

Диагностика СРЧ основана на клинических данных, результатах иммунологических исследований и данных ЭМГ. К числу позитивных признаков заболевания относят [6]:

напряжение аксиальных, преимущественно паравертебральных мышц;

нарушение позы (поясничный гиперлордоз более 90°);

стимулзависимые мышечные спазмы;

расслабление мышц во время сна;

снижение мышечного тонуса после введения диазепама;

медленное прогрессирующее течение симптомов болезни; невозможность выяснения иной этиологии мышечного спазма;

постоянная мышечная активность при игольчатой ЭМГ при исследовании как минимум одной аксиальной мышцы.

При проведении игольчатой ЭМГ у больных с СРЧ в состоянии покоя регистрируется постоянная активность потенциалов двигательных единиц (ПДДЕ) нормальной формы частотой 20-30 Гц в аксиальных мышцах. Отсутствуют потенциалы фибрилляций, положительные острые волны, комплексы повторных разрядов. Произвольное мышечное напряжение приводит к повышению количества рекрутируемых ПДДЕ [3]. Данные стимуляционной ЭНМГ (исследование моторных, чувствительных волокон, нервно-мышечной передачи) не выявляют патологии [1].

Изменений при проведении рутинных исследований крови, мочи, ЦСЖ, МРТ головного мозга у больных с СРЧ не наблюдается [7]. Высокоспецифичны для данной патологии иммуноферментные исследования, которые выявляют высокий титр АТ в сыворотке и ЦСЖ к декарбоксилазе глутаминовой кислоты в 70-100 % случаев [4, 10]. Обнаружение АТ к амфифизину у пациентов с СРЧ обосновывает целенаправленный онкопоиск для исключения рака легких [9]. Результаты биопсии кожно-мышечного лоскута при СРЧ в норме либо у половины больных выявляют неспецифические нарушения, которые включают щелевидные вакуоли в паравертебральных мышцах, явления фиброза, отека или увеличение в размерах мышечных волокон [1].

Дифференциальный диагноз СРЧ проводят с широким спектром психогенных (чаще конверсионных) нарушений; синдромом Швартца-Джампеля; генерализованной мышечной дистонией; склеродермой Бушке; синдромом Исаакса [8]. Анализ литературы и собственные наблюдения за тремя больными с СРЧ показывают, что наиболее часто больные с СРЧ ошибочно наблюдаются по поводу неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. Отличительными

особенностями дорсопатий являются частое наличие корешковых симптомов (боли, снижение сухожильно-периферических рефлексов, нарушения чувствительности); вертебральные деформации менее выражены, носят саногенетический характер и облегчают боль; стимулзависимые миоэлектрические спазмы не характерны.

В лечении СРЧ широко применяются лечебная физкультура, физиотерапия и лекарственные средства, нормализующие содержание гамма-аминомасляной кислоты и уменьшающие мышечную возбудимость. К ним относятся диазепам (50 мг/сут) клоназепам (2-10 мг/сут), баклофен (75 мг/сут), испакрин (600-2000 мг/сут) [1, 3, 8]. В качестве патогенетической терапии используют КС (пульс-терапия), ПФ и ВВИГ I дозе 2 г/курс [1, 5]. При паранеопластическом типе показаны цитостатики (метотрексат, азатиоприн). Описан положительный эффект ритуксимаба [6].

Прогноз у больных с СРЧ чаще неблагоприятен, больные умирают спустя 4-16 лет при явлениях кахексии. Вариант СРЧ с миоклонусом, глазодвигательными нарушениями, атаксией, эпилептическими припадками протекает шокачественно и летальность наступает спустя 6-16 месяцев [6]. Прогноз при паранеопластическом типе СРЧ зависит от своевременности диагностики и адекватной терапии невропатологии.

Литература

1. Зиновьева О. Е., Катушкина Э. А., Мозолевский Ю. В, Синдром ригидного человека: вопросы патогенеза и лечения // Неврол. журн. - 2009. - № 1. - С. 11-17.
2. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни / Под ред. Е. И. Гусева, Г. С. Бурд, А. С. Никифорова. - М: Медицина, 1999. - С. 223.
3. Пономарев В. В. Редкие неврологические синдромы и болезни. - СПб.: Фолиант, 2005. - С. 57-65.
4. Burbelo P., Groot S., Dalakas M. High definition profiling of autoantibodies to glutamic acid decarboxylases GAD65/GAD67 in stiff-person syndrome // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2008. - Vol. 366.-№ 1.- P. 1-7.

5. *Espay A., Chen R.* Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelo-pathies: stiff-person syndrome // *Muscle Nerve.* 2006. - Vol. 34. - № 6. - P. 677-690.

6. *Immune-Mediated Neuromuscular Disease / Ed. R. Pourmang.* - London: Karber. - 2009. - P. 147-165.

7. *Levy L., Levy-Reis I., Fujii M.* Brain gamma-aminobutyric acid changes in stiff-person syndrome // *Arch. Neurol.* - 2005. - Vol. 62. № 6. - P. 970-974.

8. *Meinck H.-M.* Stiff-Man Syndrome // *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease / Ed. F. Lang.* - Berlin Heidelberg: Springer, 2009. - P. 540-542.

9. *Murinson B., Guarnaccia J.* Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of rare disease // *Neurology.* I 2008. - Vol. 71. - № 24. - P. 1955-1958.

10. *Saiz A., Blanco Y., Sabater L.* Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association // *Brain.* - 2008. - Vol. 131. - Pt 10. J P. 2553-2563.

1.1.8. Синдром Исаакса

Синдром Исаакса (СИ, нейромиотония, псевдомиотония) - хронический гетерогенный синдром, с преимущественным поражением ПНС, проявляющийся постоянной активностью мышечных волокон, преимущественно в дистальных отделах конечностей [1, 4, 5]. Впервые описан Н. Isaacs в 1961 г. Сведений о частоте СИ нет, так как в литературе встречаются публикации, посвященные клиническим или электрофизиологическим особенностям заболевания у единичных больных [2, 3]. Страдают в равной степени мужчины и женщины в широком возрастном диапазоне с максимальной частотой случаев болезни в 30-45 лет [8]. У большинства больных развитие СИ носит спорадический характер, однако описаны семейные случаи СИ с наследованием по аутосомно-доминантному типу в трех поколениях, а также врожденные формы заболевания [6]. В ряде случаев СИ сочетается с другими аутоиммунными болезнями (острой и хронической ВДП, ревматоидным артритом, ти-

роидитом) либо носит паранеопластический характер при раке легких или лимфоме Ходжкина [1, 3].

Основным патогенетическим механизмом развития СИ является выработка АТ, направленных против калиевых каналов (*voltage-gate potassium channels*), расположенных в дистальных отделах двигательных нервов или нервных терминалях [2, 5]. Установлено, что данные АТ не оказывают прямого действия на кинетику калиевых каналов, а лишь увеличивают разрушение и ограничивают образование новых каналов [7]. Блокада калиевых и соответственно активация натриевых каналов вызывает высокую эктопическую активность отдельных мышечных волокон и периферических нервов.

Начальными клиническими проявлениями СИ являются постепенное появление миокимий (гиперкинезы отдельных мышечных пучков) на конечностях, которые затем могут принять характер генерализованных фасцикуляций [1]. 13 развитой стадии болезни неврологические нарушения разнообразны и складываются из сочетания следующих признаков: постоянно повышенного мышечного тонуса в дистальных отделах конечностей; отсутствие расслабления мышц во время сна и «феномена вработывания»; появление сгибательных контрактур кистей и стоп при повторных движениях; миокимий или фасцикуляций в конечностях [3]. У части больных в патологический процесс вовлекаются мышцы гортани, языка, дыхательные и глазодвигательные мышцы, что проявляется осиплостью голоса, нарушением речи, поверхностным дыханием, затруднением перевода взора [2, 7]. Больные часто отмечают повышенную потливость, особенно после физической нагрузки, поэтому у них постоянно присутствует ощущение тепла в кистях и стопах. Для СИ не характерны дисфункции мочевого пузыря и импотенция, однако следует иметь в виду возможные случаи острой задержки мочи вследствие спазма уретрального сфинктера [8]. При объективном осмотре в развитой стадии СИ характерна поза со слегка наклоненным туловищем,

приподнятыми плечами, согнутыми и приведенными локтями. Крупные фасцикуляции и миокимии обычно преобладают в лицевых, грудных, икроножных мышцах и ярко выражены у больных со слабо развитой подкожной клетчаткой. Постепенно снижаются глубокие рефлексы, развиваются мышечная слабость, атрофии либо псевдогипертрофии мышц конечностей. Нарастающая скованность приводит к формированию своеобразной походки «броненосца». Нередки болезненные мышечные спазмы в шее, туловище и конечностях. Ноги всегда поражаются сильнее, чем руки [1]. Исходя из названия болезни (псевдомиотония) обязательный нейромиотонический симптом при СИ отличается отсутствием феномена «вратываиваия», поэтому повторные движения (например, сжимание и разжимание пальцев) приводят к формированию сгибательных мышечных контрактур кистей [6]. У некоторых больных может наблюдаться замедление открывания глаз после сильного зажмуривания. У 30 % больных отмечаются дистальные чувствительные нарушения: парестезии, дизестезии, онемение конечностей [2].

Диагностика СИ основана на анализе клинической картины, результатах иммунологических исследований и данных ЭМГ. Общеклинические анализы крови и мочи для СИ не информативны. При биохимическом исследовании крови у половины больных наблюдают повышение сывороточного калия. В ЦСЖ у части пациентов отмечают легкое увеличение белка [8]. Диагностическую значимость при СИ представляет высокий титр аутоантител к потенциалзависимым калиевым каналам, который может быть обнаружен в 40-100 % случаев [5, 7]. При проведении ЭНМГ обычно не удается обнаружить нарушений СПИ по двигательным и чувствительным нервам. Определяются нормальные параметры F- волны и H-рефлекса [2,4]. Исследование нервно-мышечной передачи также не выявляет патологии. Наиболее информативна для СИ игольчатая ЭМГ, при которой в большинстве мышц обнаруживается постоянная по-

пышная активность потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ) в виде двойных, тройных, множественных разрядов, потенциалов фасцикуляций, миокимических, нейромиотонических разрядов. ПДДЕ в большинстве случаев имеют обычную форму с нормальной длительностью и амплитудой [5]. Нейромиотонические разряды, разряды ПДДЕ высокой частоты (200-300 Гц) могут возникать спонтанно, после произвольного мышечного сокращения, ишемии, перкуссии нерва, в результате введения иглы или при ее движении [4]. В отличие от миотонических разрядов для СИ характерно постепенное снижение амплитуды в процессе развития разрядов. Описан феномен временного исчезновения постоянной мышечной активности или ее снижения ниже исходного уровня через 20-40 с после выполнения произвольного движения [2]. При произвольном напряжении регистрируется интерференционный тип ЭМГ (паттерн полного насыщения). Сон, наркоз, спинальная анестезия не изменяют мышечной активности. Блокада двигательной точки или нервно-мышечная блокада приводят к исчезновению ПДДЕ, что подтверждает патологию на уровне дистальных отделов нервов [7]. Мышечная биопсия чаще выявляет 2-й тип атрофии мышечных волокон с явлениями денервации, реиннервации, реконструкции двигательной единицы [5].

Дифференциальный диагноз СИ проводят со всеми формами миотонии (дистрофической, холодовой, Томсона, хондродистрофической), гипокальциемией, амиотрофическим боковым склерозом, синдромом ригидного человека. Различия между СИ и СРЧ представлены в табл. 9.

В лечении начальных проявлений СИ оправдано назначение противосудорожных средств, которые нередко приводят к полному исчезновению симптомов болезни. Среди них предпочтение отдают препаратам с мембраностабилизирующим эффектом, которые уменьшают степень блокады K^+ каналов; карбамазепин (200-600 мг/сут), фенитоин, габапентин [3, 4]. При их неэффективности средствами выбора

Таблица 9. Дифференциально-диагностические критерии СРЧ и СИ [5]

Основные критерии	Синдром ригидного человека	Синдром Исаакса
Преимущественное поражение <i>Реакция двигательной активности:</i> нервно-мышечная блокада блокада периферического нерва спинальная анестезия наркоз сон диазепам карбамазепин	ЦНС уменьшается уменьшается уменьшается уменьшается уменьшается уменьшается не изменяется	ПНЕ уменьшается уменьшается не изменяется не изменяется не изменяется не изменяется уменьшается

терапии СИ являются КС, цитостатики, ПФ и ВВИГ [8]. С симптоматической целью используют препараты ботулотоксина (диспорт, ботокс), вводя их в пораженные мышцы.

Прогноз при СИ неопределен. У части больных отмечается длительное доброкачественное течение. Однако в большинстве случаев наблюдается прогрессирующее ухудшение, приводящее к выраженным ограничениям в самообслуживании. Летальные исходы при СИ редки и обычно связаны с присоединением соматических осложнений.

Литература

1. Болезни нервной системы / Под. ред. Н. Н. Яхно. - М.: Медицина, 2005. - Т. 1. - С. 637-638.
2. Лукьянов М. В., Хворостина А. В., Исаева Н. А. Диагностика и лечение синдрома Исаакса // Неврол. журн. - 2003. - № 6. - С. 21-26.
3. Пономарев В. В. II Редкие неврологические синдромы и болезни. - СПб.: Фолиант. - 2005. - С. 41-48.
4. Dhand U. Isaacs's syndrome: clinical and electrophysiological response to gabapentin // Muscle Nerve. - 2006. - Vol. 34. - Mb 5. - P. 646-650.
5. Electrodiagnostic Medicine / Ed. D. Dumitru. - 1995. - P. 501-503.
6. Falace A., Striano P., Manganelli F. Inherited neuromyotonia: a clinical and genetic study of a family // Neuromuscul. Disord. - 2007. - Vol. 17. - № 1. - P. 23-27.

7. *Maddison P.* Neuromyotonia // *Clin. Neurophysiol.* - 2006. - Vol. 117. - № 10. - P. 2118-2127.

8. *Panagariya A., Kumar H., Mathew V.* Neuromyotonia: clinical profile of twenty cases from northwest India // *Neurol. India.* - 2006. - Vol. 54. - № 4. - P. 382-386.

1.1.9. Энцефалит Расмуссена

Энцефалит Расмуссена (ЭР, синдром Расмуссена) - хронический прогрессирующий фокальный энцефалит аутоиммунной этиологии, проявляющийся полиморфными эпигептическими приступами и очаговым поражением головного мозга [4-7]. Впервые описан американскими врачами Т. Rasmussen и J. Oszewski в 1958 г. Чаще (в 86 %) проявляется в детском возрасте (6-10 лет). Заболевание встречается достаточно редко, менее чем в 1 % всех случаев симптоматической эпилепсии [5].

Ранее эта патология рассматривалась как вариант вирусного энцефалита [2]. Патогенез ЭР раскрыт только в 2002 г. и рамках Международного конгресса, проходившего в Женеве, где рассматривалась концепция аутоиммунных механизмов развития эпилепсии. Установлено, что механизм развития ЭР связан с выработкой АТ к глутаматному рецептору (GluR3), являющемуся антигенным пептидом. Выработка антител к GluR3 активирует нейротрансмиттерные рецепторы, открывает ионные каналы и активирует нейроны. Благодаря механизмам эксайтотоксичности, которые реализуются через глутаматные рецепторы, происходит гипсальнейронов и астроцитов в ЦНС. Продолжению патологического процесса способствуют воздействие цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма), обеспечивающих проникновение АТ через гематоэнцефалический барьер и воздействие цитотоксических лимфоцитов (CD3, CD8), содержащих гранзим-В, участвующий в расщеплении GluR3. На восприимчивость нейронов влияют имел у ногенетические факторы. У больных с ЭР установлена высокая частота антигенов HLA: A2 (100 %), B44 (67 %),

DR4 (83 %) [6]. Особенности морфологических нарушений при ЭР являются строго очаговые изменения в головном мозге (глиоз или спонгиоз), захватывающие одну долю или гемисферу. Попытки выявления возбудителей болезни (особенно вирусной инфекции) в пораженных участках мозга у больных с ЭР при биопсии или патоморфологическом исследовании не увенчались успехом [1].

Для ЭР характерно нормальное развитие ребенка до болезни. Началу заболевания обычно предшествует инфекция перенесенная накануне более чем за 1 месяц. Клинические симптомы ЭР полиморфны и проявляются сочетанием эпилептических припадков, очаговых знаков на противоположной от пораженного полушария стороне и психическими расстройствами. В 70 % случаев заболевание дебютирует парциальными моторными приступами или эпилептическим статусом (21 %). В последующем эпилептический синдром носит полиморфный характер и проявляется в виде простых, сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов, которые резистентны к назначению противосудорожных препаратов [1, 4]. Спустя 1,5–2,5 года к ним присоединяются постоянные локализованные миоклонии, которые обычно вовлекают мышцы лица и (или) верхние конечности и протекают без потери сознания [2]. Очаговая неврологическая симптоматика зависит от локализации очага поражения серого вещества головного мозга и проявляется спастическим гемипарезом, гемианопсией или афазией при поражении доминантного полушария [4, 5]. Описаны случаи сочетания ЭР с прогрессирующей гемиатрофией лица (синдром Ромберга-Парри), что, по мнению авторов, имеет общую морфологическую основу - дегенерацию вещества мозга [7]. Психические расстройства при ЭР проявляются нарушениями поведения и быстро нарастающей кортикальной деменцией [1, 5]. В литературе подчеркивается возможность присоединения при ЭР синдрома преждевременного развития [2]. Течение заболевания носит прогрессирующий характер, ремиссии не характерны.

Выделяют три стадии клинического течения ЭР:

1) возникновение парциальных моторных, вторично-генерализованных приступов с постприступным преходящим моторным дефицитом в конечностях (паралич Тодда) и последующим присоединением миоклоний;

2) постепенное ухудшение моторных и психических функций, формирование стойких парезов конечностей, нарушений чувствительности проводникового типа, дисфагия, нарушение поведения;

3) стабилизация состояния спустя 6 мес. - 10 лет от начала заболевания, уменьшение частоты приступов и двигательных нарушений либо прогрессирование с летальным исходом.

Диагностика ЭР основана на характерной клинической картине, иммуноферментных исследованиях крови и ЦСЖ, результатах ЭЭГ и нейровизуализации. При КТ и МРТ выявляют резко асимметричную церебральную очаговую атрофию серого вещества головного мозга и расширение желудочковой системы [5]. Позитронно-эмисионная томография с 18-флуоро-деокси-глюкозой позволяет выявить гнпометаболизм препарата в одной гемисфере. Суточный мониторинг ЭЭГ у больных с ЭР указывает на диффузное замедление основных фоновых ритмов, появление выраженных стойких аритмичных дельта-волн, преобладание острых волн в одном полушарии [1]. Изменения при общеклиническом анализе ЦСЖ для ЭР не характерны. Специфичным тестом для этой патологии является обнаружение антител к GluR3 в сыворотке и ЦСЖ [6].

Дифференциальную диагностику ЭР проводят с генуин-ИИ и симптоматической эпилепсией вследствие широкого круга органических причин поражения головного мозга; дегенеративными заболеваниями (болезнь Миллса). Особую сложность представляет отличие ЭР от хронических очаговых вирусных энцефалитов. В отличие от ЭР их клинические проявления начинаются в более позднем возрасте (40 лет и старше). У больных преобладают когнитивные нарушения,

неадекватность поведения, псевдобульбарный синдром и признаки раздражения мозговых оболочек. Судорожный синдром в виде первично-генерализованных приступов и двигательные расстройства пирамидного типа отмечаются значительно реже. У большей части больных при исследовании ЦСЖ отмечается умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и (или) повышение содержания белка и положительная полимеразная цепная реакция чаще к вирусу простого герпеса и вирусу Эпштейна-Барра, которые коррелируют с прогрессированием процесса. При проведении КТ (МРТ) головного мозга часто встречаются признаки очагового поражения головного мозга в лобно-височных, лобно-теменных или глубинных отделах мозга [3].

Моно- или политерапия противосудорожными препаратами, прием КС и цитостатиков при ЭР неэффективны [1, 2, 5]. Описано значительное улучшение в виде уменьшения числа эпилептических приступов, которые сопровождались положительной динамикой на одинофотонной эмиссионной томографии и МРТ в течение 5 лет после длительного приема ВВИГ в дозе 2 г/кг веса и метода иммуноабсорбции с избирательным удалением IgG из плазмы [6]. Известен положительный результат устранения миоклонуса лица у больной с ЭР инъекциями ботулотоксина А в скуловую мышцу [4]. При отсутствии эффекта от консервативной терапии в качестве альтернативы у больных с ЭР рассматривается нейрохирургическое вмешательство - функциональная гемисферэктомия, при котором эпилептические очаги разобщаются путем удаления соответствующих корковых структур. Частота стойких ремиссий после операций составляет 23-52 % [1].

Прогноз при ЭР чаще неблагоприятный. У выживших больных сохраняется стойкий моторный и когнитивный дефицит.

Литература

Л. Броуи Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство / Пер. с англ. - М.: Бином, 2006. - С. 62, 189.

2. Калинина Л. В., Мухин К. Ю., Колпачки Л. М. Хронический прогрессирующий очаговый энцефалит Расмуссена // Журн. неврол. и психиатр. - 1996. - № 2. - С. 21-25.

3. Протас И. И., Недзведь М, К, Хмара М. Е. Хронический Герпетический энцефалит: клиника, морфология, этиопатогенез: руководство для врачей. - Минск: МЕТ, 2009. - 176 с.

4. Browner K, Azher S., Jankovic J. Botulinum toxin treatment of focal myoclonus in suspected Rasmussen encephalitis // Mov. Disord. - 2006. - Vol. 21. - № 9. - P. 1500-1502.

5. Neurological Differential Diagnosis / Ed. R. Bhidayasiri, M. Waters, C Gisa. - Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2005. - P 155.

6. Olofsson K. E. Аутоиммунные аспекты эпилепсии // Междунар. неврол. журн. - 2007. - № 3. - С. 77-79.

7. Paprocka J., Jamroz E., Adamek D. Difficulties in differentiation of Parry-Romberg syndrome, unilateral facial sclerodermia and Rasmussen syndrome // Childs. Nerv. Syst. - 2006. - Vol. 22. - № 4. - P 409-415.

1.2. Системные аутоиммунные заболевания с вторичным поражением нервной системы

В настоящее время выделена группа органонеспецифических АЗ с множественным поражением различных органов и систем организма. В этих случаях вовлечение нервной системы является только частью клинической картины и всегда носит вторичный характер. К этой группе относят системные болезни соединительной ткани, среди которых выделяют системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром, системную склеродермию, идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шегрена. К этой же группе болезней относят системные васкулиты с преимущественным поражением артерий крупного калибра (болезнь Хортона, болезнь Такаясу), среднего калибра (узловковый полиартериит) и мелкого калибра (грануломатоз Негенера, болезнь Бехчета).

1.2.1. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ, *lupus erythematosus* М32 по МКБ-10) - аутоиммунное ревматологическое заболевание, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических АТ к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих воспалительное повреждение кожи, суставов, внутренних органов и нервной системы [1, 2, 7]. Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения, наиболее часто развиваясь у женщин 15-40 лет (соотношение жен. : муж. = 10 : 1). Максимальный пик начала болезни - 15-25 лет [4]. Риск развития или обострения СКВ выше во время беременности и послеродовом периоде. Выделяют следующие варианты болезни; СКВ в пожилом возрасте, возникающий после 50 лет и протекающий благоприятно; СКВ с дебютом в молодом возрасте и менее благоприятным течением; неонатальная СКВ, развивающаяся через несколько недель или месяцев после рождения ребенка от матери, страдающей этим заболеванием; подострая кожная волчанка, отличающаяся изолированным поражением кожи; СКВ с антифосфолипидным синдромом (20-30 %); лекарственная СКВ на фоне приема изониазида, гидралазина, прокаинамида [7].

Патогенез СКВ связан с нарушениями преимущественно гуморального иммунитета и является прототипом антитело-вызванного расстройства. При СКВ обнаруживается более 100 различных АТ к различным антигенам: 1) протеинам плазмы; 2) мембранным антигенам (лимфоцитам, нейтрофилам, тромбоцитам, эритроцитам; 3) внутриклеточным цитоплазматическим компонентам (микрофиламентам, микротрубочкам, лизосомам, рибосомам); 4) ядерной ДНК, рибонуклеопротеинам и гистонам [7]. Преобладает (95 %) антинуклеарный фактор - гетерогенная популяция АТ, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра. Достаточно специфичны (50-90 %) АТ к двуспираль-

пой нативной ДНК и аутоантитела к малым ядерным нуклеотидам. Высокоспецифичны для СКВ аутоантитела к Sm-антигену, однако их выявляют только у 10-30 % пациентов [4]. При сочетании СКВ с антифосфолипидным синдромом выявляют волчаночный антикоагулянт и кардиолипидовые АТ. Системные нарушения при СКВ являются результатом прямого воздействия АТ и цитокинов на клеточную мембрану, формирования васкулопатии вследствие отложения иммунных комплексов в тканях и активации комплемента, а также воздействия цитотоксических Т-лимфоцитов. Предикторами СКВ рассматривают генетические факторы, включающие дефект иммунорегуляторно-10, иммуноэффекторного механизмов и влияние половых гормонов. У подавляющего числа больных имеет место сочетание нескольких факторов повреждения тканей: ишемического, иммунологического и метаболического [3]. Патоморфологически для СКВ характерны лимфоцитарная инфильтрация дермы и эпидермы, некроз базальных клеток и кератиноцитов, истончение базальной мембраны (рис. 15).

Клинические проявления СКВ характеризуются многообразием и различными вариантами течения даже у одного и того же пациента в течение болезни. Обычное начало

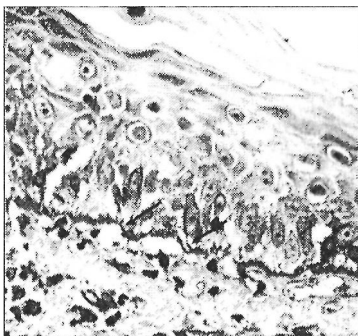


Рис. 15. Микрофотография биопсии кожи при СКВ: отмечается лимфоцитарная инфильтрация дермы и эпидермы, некроз базальных клеток и кератиноцитов, истончение базальной мембраны

заболевания с появления конституциональных симптомов в виде общей слабости, отсутствия аппетита, снижения массы тела и повышения температуры. Характерными кожными проявлениями СКВ являются эритема на носу и щеках (фигура бабочки), шею и груди (декольте) и в области крупных суставов. Типичны дискоидные очаги с гиперемизированными краями, инфильтрацией, рубцовой атрофией и депигментацией в центре, с закупоркой кожных фолликулов и телеангиоэктазиями [4]. Нередко встречается повышенная чувствительность кожи к солнечным лучам (фотосенсибилизация), гнездная алопеция; хейлит и безболезненные эрозии на слизистой оболочке полости рта; сетчатое леведе (при сочетании с антифосфолипидным синдромом). Специфичным (90 %) является неэрозивный полиартрит с вовлечением лучезапястных, коленных и мелких суставов кистей. Поражение внутренних органов отмечается у половины больных. Наиболее часто страдает сердце с вовлечением всех его оболочек.

Особенно характерно развитие

эндокардита Либмана-Сакса, являющегося источником кардиогенных эмболов [1].

В 75 % случаев при СКВ в разной степени страдают

почки от невыраженной протеинурии до быстро прогрессирующего

гломерулонефрита с сегментарной пролиферацией клубочков (рис. 16).

Реже развивается волчаночный пневмонит, сухой или выпотной плеврит.

В патологический процесс у 65-89,7 % больных вовлекаются структуры ПНС и ЦНС вследствие окклюзии

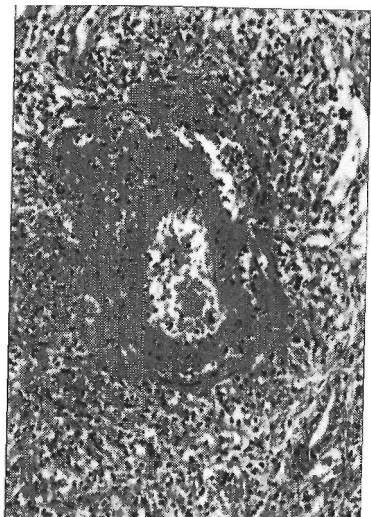


Рис. 16. Микрофотография: сегментарная пролиферация клубочков при люпус-нефрите

церебральных сосудов малого диаметра за счет их иммуно-комплексного воспаления, тромбоза и васкулитов в *vasa nervorum* [2]. Наиболее типичными неврологическими проявлениями СКВ являются рецидивирующие ТИА, лакунарные и малые инфаркты головного мозга, дисциркуляторная шцефалопатия, риск развития которых выше при сочетании с антифосфолипидным синдромом [7]. Часто у больных с СКВ отмечаются головные боли, соответствующие критериям головной боли мышечного напряжения и мигрени без ауры. Достаточно редко (7,3 %) отмечаются генерализованные или парциальные эпилептические приступы, асептические менингиты (1,4 %) и миелиты. Среди поражений ПНС преобладают туннельные мононевропатии срединного, локтевого, лучевого, большеберцового нервов или их сочетания. У части больных встречается краниальная или дистальная сенсорная симметричная аксонально-демиелинизирующая ПНП, изменения в шейном отделе позвоночника в виде атлантоокципитального подвывиха, узурации тела позвонков и дисцита. У большинства больных имеет место сочетанное поражение ЦНС и ПНС, создавая картину энцефаломиелополиневропатии [3].

Психические расстройства развиваются у 60 % больных с СКВ, которые включают реактивную депрессию, острые психозы с быстро развивающимися когнитивными нарушениями. Выделяют большие и малые критерии нейропсихических расстройств, связанных с СКВ. К большим диагностическим критериям относят психозы, судорожные приступы, очаговые двигательные или чувствительные нарушения, расстройства сознания. Малыми критериями считают парестезии, головные боли, псевдозастой дисков зрительных нервов, доброкачественную внутричерепную гипертензию, беспокойство, нарушение поведения. Нейропсихиатрическую СКВ устанавливают на основании одного большого или одного малого признака, подтвержденную результатами характерных лабораторных либо инструментальных исследований [2].

Диагностика СКВ основана на использовании критериев Американской ревматологической ассоциации [5].

1. Фиксированная эритема на скулах, с распространением к носогубной зоне.

2. Эритематозные приподнимающие бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы.

3. Фотосенсибилизация.

4. Безболезненные изъязвления в полости рта или носоглотки.

5. Неэрозивный артрит с поражением двух или более суставов, проявляющийся болью, отеком и выпотом.

6. Плеврит или перикардит, подтвержденный клинически или с помощью эхокардиографии.

7. Поражение почек: персистирующая протеинурия $> 0,5$ г/сут или цилиндрурия.

8. Поражение ЦНС: судорожные приступы или психоз.

9. Гемолитическая анемия, или лейкопения ($< 4,0 \cdot 10^9$ /л) или тромбоцитопения ($< 100 \cdot 10^9$ /л).

10. Повышенный титр антител - анти-ДНК, анти-Sm, волчаночному антикоагулянту, кардиолипину.

11. Повышение титров антинуклеарного фактора (при отсутствии приема лекарственных средств, вызывающих СКВ).

Диагноз СКВ устанавливают при обнаружении 4 или более из вышеперечисленных критериев. Для диагностики СКВ с неврологическими проявлениями широко используют МРТ головного мозга для уточнения степени церебральной атрофии и (или) очагового поражения. Установлено, что при этой патологии головной мозг поражается рано, даже до установления диагноза СКВ, а признаки его страдания являются предиктором нейропсихиатрических проявлений. По данным М. Petri et al., церебральная атрофия преобладает у 18 % больных с СКВ, что высоко коррелирует с тревожным расстройством, а очаговые нарушения (напоминающие таковые при РС) обнаруживают в 8 % случаев [8].

Дифференциальный диагноз СКВ проводят с синдромом хронической усталости, фибромиалгией, нейроборрелиозом, смешанной криоглобулинемией в рамках гепатита С; системными васкулитами (грануломатозом Вегенера, узелковым полиартериитом, сывороточной болезнью); тромботической тромбоцитопенической пурпурой; ВИЧ-инфекцией; злокачественными новообразованиями; реактивными артритами; широким спектром первичных неврологических и психических заболеваний.

Лечение СКВ должно быть максимально индивидуализированным в зависимости от клинических проявлений и активности заболевания. Исключительно важное значение имеет адекватная медикаментозная терапия. НПВС в стандартных терапевтических дозах можно применять для лечения скелетно-мышечных проявлений, лихорадки и серозита [2]. Гидроксихлорохин используют при поражениях конечностей, суставов и конституциональных нарушениях. У больных с поражением нервной системы и невысокой активностью основного заболевания основное место отводится препаратам с антиоксидантным и метаболическим эффектами (актовегин, тиоктацид), высокодозными витаминами группы В (мильгамма, нейрорубин) в сочетании с антиагрегантами и вазоактивными средствами [3]. При отсутствии эффекта назначают КС. Их доза у пациентов с низкой активностью составляет 10 мг/сут; с умеренной активностью - 20-40 мг/сут; с высокой активностью - 1 мг/кг/сут или 500-1000 мг внутривенно капельно [4]. Препаратом выбора лечения волчаночного нефрита или поражения ЦНС является циклофосфамид. По данным K. Dusan et al., высокие дозы циклофосфамида (50 мг/кг в течение 1 дней) имеют преимущество над ежемесячным введением препарата в дозе 750 мг/кг [6]. С целью поддержания ремиссии препаратами выбора могут быть азатиоприн или метотрексат. При быстро нарастающем нарушении функции жизненно важных органов и отсутствии эффекта от назначения названных средств используют ПФ.

В настоящее время прогноз у больных СКВ относительно благоприятный. Выживаемость через 10 лет составляет 80 %, а через 20 лет - 60 %. К факторам неблагоприятного прогноза относят поражение почек, артериальную гипертензию, мужской пол, начало заболевания до 20 лет и высокую активность процесса.

Литература

1. Клиническая неврология // Под ред М. Дж. Аминофф, Д. А. Гринберг, Р. П. Саймон. - М., 2009. - С. 365-366.
2. Садоха К. А. Неврологические «маски» системной красной волчанки // ARS MEDICA. - 2009. - № 3 - С. 73-80.
3. Спирун П Н., Буланова В. А., Пизова Н, В. Синдромы поражения периферической нервной системы и механизмы их формирования при болезнях соединительной ткани // Журн. неврологии и психиатрии. - 2005. - № 12. - С. 4-8.
4. Ревматология. Клинические рекомендации // Под ред. Е. Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2008. - С. 141-156.
5. Diagnostic Criteria in Neurology / Ed. A. J. Lerner. - New York: Humana Press, 2006. - P. 133.
6. *Dussan K., Magder L., Brodsky R.* High dose cyclophosphamide performs better than monthly dose cyclophosphamide in quality of life measures // Lupus. - 2008. - Vol. 17. - № 12. - P. 1079-1085.
7. *Honczarenko K., Budzianowska A., Ostanek L.* Neurological syndromes in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid syndrome // Neur. Neurochir. Pol. - 2008. - Vol. 42. - № 5. - P. 513-517.
8. *Petri M., Naqibuddin M., Carson K.* Brain magnetic imaging in newly diagnosed systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. - 2008. - Vol. 35. - № 12. - P. 2348-2354.

1.2.2. Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС, синдром Хагеса) - невоспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител, проявляется венозными и артериальными тромбозами, патологией беременности и другими клиническими признаками [1, 2, 7]. Впервые описан английским ревматологом G. Hughes

в 1983 г. [6]. Распространенность АФС в общей популяции составляет 2-4 %. Заболевание встречается в любом возрасте, чаще у женщин (жен. : муж. = 2 : 1) и преобладает у лиц европейской и азиатской расы [3]. Выделяют первичный, вторичный и катастрофический АФС. К первичному АФС относят все случаи его развития у лиц, не имеющих ранее каких-либо известных АЗ. Вторичный АФС развивается на фоне любых ревматических (особенно часто при системной красной волчанке) или иных АЗ, злокачественных новообразований, применении некоторых медикаментов [5]. Катастрофический АФС (синдром Ашерсона) - редко встречающаяся (до 1 %) форма болезни, которая проявляется мультиорганным поражением: сердца, легких почек, печени, ЦНС, что обусловлено распространенными тромбозами артерий мелкого и среднего калибра [8]. Различают серопозитивную (с наличием антифосфолипидных АТ) и серонегативную (при отсутствии классических серологических маркеров) форму заболевания [6].

В патогенезе АФС ведущая роль принадлежит нарушениям гуморального иммунитета в форме выработки АТ к различным компонентам мембран тромбоцитов и эндотелию сосудов [1]. Наиболее специфичными для АФС считают волчаночный антикоагулянт, так обозначают антитела, которые, связываясь *in vitro* с фосфолипидами тромбоцитов, способствуют патологической гиперкоагуляции [5]. Важную роль играют АТ к кардиолипину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилсерину и фосфолипид-связывающим белкам. Белки плазмы, связанные с фосфолипидами клеточных мембран (протромбин, бета2-гликопротеин 1, низко- и высокомолекулярные кининогены) служат кофакторами, в присутствии которых фосфолипиды связываются с АТ. Выработка антител к бета2-гликопротеину-1 нарушает естественную антикоагулянтную активность [2]. В результате аутоиммунной васкулопатии, прокоагуляционного состояния и (или) тромботических изменений в сосудах происходит их окклюзия, которая часто носит рецидивирующий

характер [7]. При АФС поражаются преимущественно капилляры, артерии и вены различного диаметра в различных органах и системах.

Клинические проявления АФС полиморфны, так как включают тромбозы периферических артерий и вен, поражение кожи, мышц, суставов, внутренних органов, нервной системы или акушерскую патологию в различных сочетаниях [6]. Кожные проявления АФС многообразны: сетчатое леведео «*livedo reticularis*» - в виде синеватых пятен преимущественно на нижних конечностях, которые усиливаются при низкой температуре; поверхностная точечная геморрагическая сыпь; некроз кожи пальцев кистей и стоп; кровоизлияния в ногтевое ложе; подошвенная и ладонная эритема; хронические язвы голеней [7]. Поражение сердца при АФС наблюдается в форме поражения клапанов, миокарда, коронарных сосудов или инфарктов миокарда. Часто развивается стойкая артериальная гипертензия, обусловленная патологией почек [1]. Поражение легких в ряде случаев сопровождается тромбоэмболией легочной артерии или легочной гипертензией. Патология печени проявляется симптомом Бадда-Киари, который характеризуется увеличением печени на фоне некоррегируемого асцита при отсутствии признаков сердечной недостаточности [5]. Характерным признаком АФС является акушерская патология, включающая два и более спонтанных аборта в анамнезе; внутреннюю гибель плода; токсикоз второй половины гестации; пре- и эклампсию; задержку внутриутробного развития плода; преждевременные роды [3].

Поражение нервной системы наблюдается в 60 % всех случаев АФС, причем, по нашим данным, у 37,5 % больных с первичным АФС неврологические проявления преобладают либо встречаются изолированно в клинической картине заболевания. Спектр клинических симптомов настолько широк, что может «имитировать» практически любую неврологическую патологию. Характер неврологических нарушений представлен в табл. 10 [4].

Т а б л и ц а 10. Неврологические нарушения при первичном АФС

Клинические проявления	Число больных	%
Инфаркт мозга	15	46,9
ТИА	6	18,8
Мигрень	4	12,6
Эпилептические припадки	2	6,2
Паркинсонизм	2	6,2
Хорея	1	3,1
Полиневропатия	1	3,1
Деменция	1	3,1
Всего больных	31	100

По данным большинства исследователей, острое нарушение мозгового кровообращения в форме ТИА или инфарктов мозга является самым частым (до 90 %) неврологическим проявлением АФС [1, 6]. Их особенностями являются: возникновение в молодом возрасте; преобладающее развитие в интрацеребральных сосудах обоих каротидных бассейнов; склонность к повторным нарушениям; хороший регресс неврологической симптоматики за счет малых, чаще лакунарных инфарктных очагов [4]. У части больных с АФС наблюдаются мигренозные приступы, соответствующие классификационным критериям мигрени без ауры, мигрени с аурой или «обезглавленной» мигрени (т. е. приступы только в виде ауры). Эпилептические припадки при АФС встречаются нечасто в виде постинсультной эпилепсии [6]. Достаточно редко при АФС описаны экстрапирамидные расстройства в форме синдрома паркинсонизма с преобладанием акинезии, ригидности, гемихореи, гемидистонии, гемибаллизма [1]. В единичных случаях АФС сочетается с ПНИ. Комбинация *livedo reticularis* и мультиинфарктного состояния с исходом в деменцию обозначается как синдром Снеддона [7].

Диагностика АФС основана на критериях, предложенных на международной конференции в Саппоро (Япония) и 1999 г. (изложены в табл. 11). Для постановки диагноза АФС необходимо наличие одного клинического и одного лабораторного критерия [3].

Таблица II. Диагностические критерии АФС

Клинические критерии	
Сосудистый тромбоз	Один или более клинический эпизод артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. Наличие тромбов должно быть подтверждено доплерографическим (ангиографическим, МР-АГ) исследованием или морфологическими данными (наличие тромбоза без значительного воспаления в сосудистой стенке)
Акушерская патология	Один (или более) случай необъяснимой гибели морфологически нормального плода после 10 недель беременности Одни (или более) преждевременные роды морфологически нормального новорожденного до 34 недель беременности по причине тяжелой преэклампсии или выраженной плацентарной недостаточности Три (или более) необъяснимых спонтанных аборта до 10 недель беременности при отсутствии анатомических, гормональных и хромосомных аномалий у матери и отца
Лабораторные критерии	
Антитела к кардиолипину	Выявление IgG и/или IgM в среднем и высоком титре в двух или более случаях в течение 6 недель. Выявление бста2-гликопротсин-1-зависимых антител
Волчаночный антикоагулянт	Удлинение времени фосфолипид-зависимых тестов коагуляции Неспособность к коррекции нарушений свертываемости при смешении с нормальной или обедненной тромбоцитами плазмой Коррекция добавлением избытка фосфолипидов Исключение других коагулопатий Положительный ответ при лабораторном контроле в двух или более случаях в течение 6 недель

При лабораторных исследованиях у больных с АФС также выявляют тромбоцитопению (как следствие гиперкоагуляции), низкий титр антинуклеарных АТ, в 30 % случаев ложноположительную реакцию Вассермана [7]. Для под-

тверждения сосудистого характера процесса предпочтение отдается проведению МРТ головного мозга или МР-АГ.

Для иллюстрации клинической картины первичного ЛФС приводим наблюдение.

Больной Л., 45 лет, водитель дальних рейсов, эпизодически на протяжении четырех лет отмечал повышение АД до 180/100 мм рт. ст. Болен 6 мес, когда после физического и эмоционального напряжения развился приступ онемения в правой руке с последующей слабостью в ней и расстройством речи типа моторной афазии, сопровождающийся диффузной головной болью продолжительностью до 6 ч. В последующем аналогичные приступы повторялись 1-2 раза в мес, иногда на фоне повышенного или нормального АД. Продолжительность приступов колебалась от 5 ч до 1,5 сут. В межприступный период чувствовал себя удовлетворительно. Неоднократно лечился стационарно по поводу ТИА в левом каротидном бассейне на фоне артериальной гипертензии. При МРТ головного мозга и МР-АГ: в T_{2w} режиме обнаружен очаг пониженной плотности у наружного края левого бокового желудочка 10x7 мм (рис. 17) и гипоплазия правой позвоночной артерии. Объективно повышенного питания, АД 150/90 мм рт. ст. Эмоционально лабилен, тревожен. Намечены рефлекс орального автоматизма. Сила в конечностях достаточная, мышечный тонус не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы оживлены $D = S$, чувствительность и координация в норме. На 4-й день пребывания в стационаре повторился приступ онемения в правой половине лица и руки, слабости в ней, расстройством речи, который сопровождался умеренной головной болью и подъемом АД до 150/90 мм рт. ст. В неврологическом статусе в этот период определялись выраженный центральный парез VII и XII пар черепных нервов, монопарез правой руки с гипестезией по брахиоцефальному типу и умеренная моторная афазия. Приступ продолжался 6 ч, затем все симптомы регрессировали. В анализе крови определялись легкая тромбоцитопения 48000-10% (норма 52000-10⁹/л),

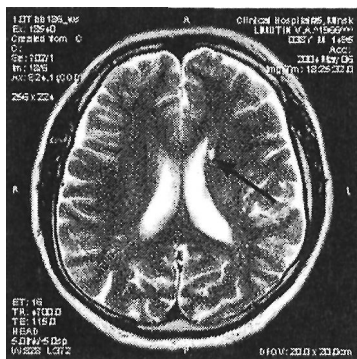


Рис. 17. МРТ головного мозга больного Л., 45 лет с диагнозом первичный АФС: в T_{2w} режиме очаг пониженной плотности у наружного края левого бокового желудочка 10 x 7 мм

высокий титр антикардиолипидных антител класса IgG (46 OPI, норма < 12 GPI), средний титр антител к (3₂-гликопротеину I класса IgM 9,4 U/ml (норма < 8 U/ml). ЭКГ: синусовый ритм, вертикальное положение электрической оси сердца. Окулист: острота зрения 1,0, на глазном дне гипертоническая ангиопатия. УЗИ брахиоцефальных артерий: легкое снижение скорости линейного кровотока по правой позвоночной артерии.

Таким образом, у больного наблюдались рецидивирующие ТИА с исходом в лакунарный инфаркт мозга в левом каротидном бассейне и два лабораторных признака, характерных для АФС. Отсутствие иных АЗ указывало на «достоверный» первичный АФС. В представленном наблюдении особенностью клинической картины была изолированная неврологическая симптоматика без системных проявлений.

Дифференциальную диагностику первичного АФС проводят с вторичным АФС (на фоне системных васкулитов, системной красной волчанки, тромбофилии, тромбоцитопенической пурпурой, тромбангиите Винивартера-Боргера, ДВС-синдроме), септическим состоянием. Первичный АФС с неврологическими проявлениями необходимо дифференцировать с широким кругом неврологических заболеваний. Среди лиц молодого возраста, перенесших инфаркт мозга, всегда следует заподозрить АФС, так как уже выше сказано, что поражение ЦНС может опережать системные проявления либо встречаться изолированно.

Лечение первичного АФС включает назначение непрямых антикоагулянтов [5]. В случаях доказанного тромбоза любой локализации терапию начинают с назначения низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин) в течение 5 дней. Одновременно назначают варфарин (5 мг/сут) до достижения показателя международного нормализованного отношения (МНО), равного 2,0-3,0. После чего подбирается доза варфарина для постоянной терапии, ориентируясь на целевое значение МНО [3]. Терапию нетромботических осложнений (клапанная патология), либо бессимптомных

серопозитивных случаев АФС проводят назначением аспирина (75—100 мг/сут). У пациентов с рецидивирующими ТИА с антиагрегантной целью дополнительно назначают пентоксифиллин (600-1200 мг/сут) или дипиридамол (50-75 мг/сут) [1]. При полиорганном поражении (в том числе катастрофическом АФС) и (или) высокой иммунологической активности процесса проводят пульс-терапию КС, ВВИГ в стандартной дозе или ПФ с удалением 2-3 литров плазмы на курс [8]. При рецидивирующем характере процесса назначают комбинацию преднизолона и циклофосфамида [4].

Прогноз при первичном АФС относительно благоприятный. Худший прогноз отмечен у больных с катастрофическим АФС. Повторные ТИА, связанные с АФС, приводят к развитию деменции.

Литература

1. *Калашникова Л. А.* Неврология первичного антифосфолипидного синдрома. - М., 2005.
2. *Курпиченко Л. Н.* Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. - Мед. новости. - 2006. - № 5. - С. 32-38.
3. *Пиманов С. К, Макаренко Е. В., Санего Л. Г.* Лечение антифосфолипидного синдрома // Рецепт. - 2006. - III 4. - С. 91-98.
4. *Пономарева Е. Я, Пономарев В. В.* Неврологические маски первичного антифосфолипидного синдрома // Неврол. журн. - 2007. - №4. - С. 14-17.
5. *Тябут Т. Д.* Антифосфолипидный синдром // Мед. панорама. - 2003. - № 5. - С. 56-59.
6. *Hughes G.* Hughes Syndrome: the antiphospholipid syndrome - a clinical overview // Clin. Rev. Allergy. Immunol. - 2007. - Vol. 32. - P. 3-12.
7. *Neurology and Medicine / Ed. R. Hughes, G. Perkin.* - London: BMJ Publishing Group, 2002. - P. 316-318.
8. *Stojanovich L., Marisavljevic D., Rovensky J.* Clinical and laboratory features of the catastrophic antiphospholipid syndrome // Clin. Rev. Allergy. Immunol. - 2009. - Vol. 36. - № 2-3. - P. 74-79.

1.2.3. Идиопатические воспалительные миопатии

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ, МЗЗ по МКБ-10) - группа аутоиммунных ревматических заболеваний, основным проявлением которых является мышечная слабость, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры [1, 4, 5]. Распространенность ИВМ в популяции колеблется от 1 до 5 случаев на 100 тыс. населения [3]. ИВМ могут встречаться как в виде самостоятельных нозологических форм, так и в качестве отдельных синдромов при различных АЗ. Наиболее частыми клиническими формами ИВМ являются полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ) и миозит с внутриклеточными включениями (МВВ - *inclusion body myositis*). ДМ и ПМ страдают взрослые и дети, чаще женщины. МВВ чаще встречается у лиц старше 50 лет, преобладает у мужчин (муж.: жен. = 3 : 1). Синдромальный характер ИВМ имеет место при склеродермии, системной красной волчанке, ревматоидном артрите (перекрестные синдромы) либо носит паранеопластический характер, сочетаясь со злокачественными новообразованиями [4].

В основе патогенеза ИВМ лежит аутоиммунное воспаление, причем органами-мишенями являются мышцы и кожа (при ДМ). Развитие ИВМ сопровождается секрецией цитокинов, активации антигенпрезентирующих клеток, синтезом широкого спектра миозит-специфических АТ [1]. К их числу относятся АТ к аминокетилсинтетазам транспортной РНК, а первую очередь к гистидин-синтетазе (J_0-1). При МВВ данные антитела отсутствуют. Имеются особенности клональной экспансии при различных формах ИВМ. Так, при ДМ мышечное повреждение связано с лимфоцитарной инфильтрацией комплемент-вызванных цитотоксических АТ и CD_{4+} лимфоцитов, направленных против микроваскулярного русла скелетных мышц. Микроангиопатия ведет к ишемии мышечных волокон, микроинфарктам и вторичному воспалению. При ПМ и МВВ, напротив, наблюдается прямое поражение мышц цитотоксическими

СО₈₊ лимфоцитами и макрофагами [5]. Патоморфологически для ДМ и ПМ характерна локальная перифасцикулярная мононуклеарная инфильтрация, в которой атрофические волокна располагаются по периферии пучков (рис. 18). Типичными нарушениями для МВВ являются нитевидные включения в цитоплазму или ядро мышечных волокон [5].

Клинические проявления у большинства больных с ИВМ развиваются постепенно в течение нескольких лет с появления общей слабости, недомогания, более неопределенной локализации, субфебрильной температуры. Затем медленно присоединяется поражение скелетной мускулатуры, которое проявляется симметричной слабостью в мышцах проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, шеи, спины, плечевого или тазового пояса. У половины больных имеют место отек и уплотнение пораженных мышц [4]. Мышечные атрофии для ИВМ не характерны и могут появляться только на поздних стадиях заболевания. Вторым ведущим клиническим признаком (особенно при ДМ) является поражение кожи в форме эритематозной сыпи на голове, лбу, верхних веках, скулах, крыльях носа, носогубном треугольнике, груди (зона декольте), плечах (шаль), над локтевыми, коленными, пястно-фаланговыми суставами [3].

Другим характерным признаком ДМ является покраснение, шелушение и трещины на коже ладоней («рука механика»). Значительно реже при ИВМ поражаются мелкие суставы конечностей, сердце (20 %), отмечаются затруднение при дыхании, связанные со слабостью дыхательных

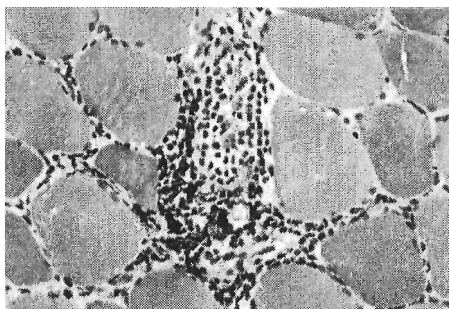


Рис. 18. Микрофотография поперечного сечения мышцы при ДМ/ПМ: определяется локальная мононуклеарная инфильтрация, расположенная перифасцикулярно

мышц [1]. Клинической особенностью МВВ является очень медленное развитие асимметричной слабости и атрофии не только в проксимальных, но и дистальных отделах конечностей [5].

Вовлечение нервной системы при ИВЛ встречается нередко и проявляется болями и (или) сенсорными нарушениями в конечностях, особенно у больных с псевдомиопатическими и псевдомиастеническими формами. Для ИВЛ характерно снижение сухожильно-периостальных рефлексов, отсутствие вегетативных и трофических нарушений конечностей [4].

Диагностика ПМ/ДМ основана на клинических данных, результатах лабораторных, ЭМГ-исследований, биопсии мышц и включает 9 признаков [3]:

1. Поражение колеи:

а) эритематозная сыпь на веках;

б) признак Готрона (пурпурно-красная, шелушащаяся, атрофическая эритема или пятна на разгибательной поверхности кистей над суставами);

в) эритема на разгибательной поверхности конечностей над локтевыми и коленными суставами.

2. Слабость в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей или туловище.

3. Повышение уровня креатинфосфокиназы и (или) альдолазы в сыворотке крови.

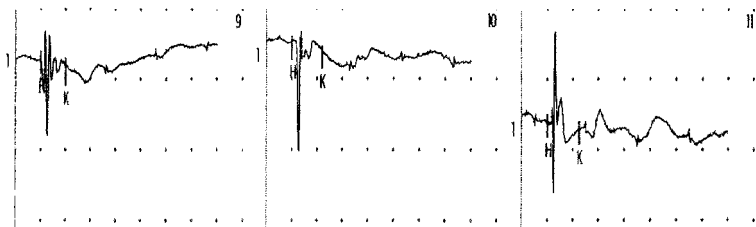
4. Боли в мышцах при пальпации или миалгии.

5. Миопатический паттерн изменений потенциалов двигательных единиц низкой амплитуды при игольчатой ЭМ (рис. 19) с преобладанием нарушений в проксимальных отделах верхних и нижних конечностях, специфичность которых составляет 87 % [2].

6. Обнаружение АТ к гистидин синтетазе ($J_0 - 1$).

7. Недеструктивный артрит или артралгии.

8. Признаки системного воспаления (лихорадка выше 37°C , увеличение концентрации С-реактивного белка или увеличение СОЭ более 20 мм/ч).



Гне. 19. ЭМГ при ПМ: потенциалы двигательных единиц, записанные С использованием игольчатых электродов: низкой амплитуды и длительности, полифазные

9. Морфологические изменения при биопсии, соответствующие воспалительному миозиту (воспалительные инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом мышечных волокон; активный фагоцитоз или признаки активной регенерации).

Использование данных критериев позволяет диагностировать ДМ (чувствительность 94,1 %, специфичность 90,3 %) при наличии по крайней мере одного типа поражения кожи и не менее четырех других признаков (пункты 2-9). Диагноз ПМ (чувствительность 98,9 %, специфичность 95,2 %) устанавливают при наличии не менее четырех признаков (пункты 2-9).

Дифференциальную диагностику ИВЛ проводят с наследственными мышечными дистрофиями (Дюшенна и Бек-Кера) и спинальными атрофиями (Кугельберга-Веландера, Тея-Сакса); метаболическими (болезнь МакАрдла, дефицит мальтазной кислоты, карнитина), эндокринными (гиперп гипотироз, гипер- и гипопаратиреоз) и лекарственными (прием КС, статинов) миопатиями; миастенией гравис или МI астеническим синдромом Ламберта-Итона; семейной спастической параплегией (болезнь Штрюмпеля); травмами, опухолями и воспалительным поражением спинного мозга (снондилоцитит, эпидуральный абсцесс) [8].

Лечение ИВМ в значительной степени остается эмпирическим. Медикаментозную терапию ИВМ следует назначать как можно раньше, так как в этих случаях наблюдается

наиболее благоприятный исход. Препаратами первой линии являются КС, суточная доза которых подбирается индивидуально в зависимости от тяжести состояния и обычно составляет 1 мг/кг/сут. Улучшение состояния в отличие от других АЗ наступает медленнее [4]. При отсутствии положительной динамики в течение 4 недель дозу следует увеличить до 2 мг/кг/сут. После стабилизации состояния в виде увеличения силы в конечностях, нормализации уровня креатинфосфокиназы дозу препарата постепенно снижают до поддерживающей. Пульс-терапия КС при ИВМ редко эффективна. Полный или частичный «ответ» на прием адекватной дозы КС удается достигнуть у 75-90 % больных [1]. Препаратами второй линии являются метотрексат (7,5-25 мг/нед.), азатиоприн (2-3 мг/кг/сут), циклоспорин А (5 мг/кг/сут). Имеются сообщения об эффективности микофенолата мофетила (500-1000 мг/сут), инфликсимаба, ритуксимаба в дозе 375 мг/м² [3]. По данным J. Edge et al, прием микофенолата мофетила в течение 4-8 недель привел к улучшению у 10 из 12 больных. Авторы отмечают хорошую переносимость препарата и единичные побочные эффекты в виде повышения печеночных ферментов [7]. ВВИГ эффективны при ИВМ, однако их позитивный результат сохраняется кратковременно (в среднем 6 недель) [6]. ПФ проводят в резистентных к иной терапии случаях.

Прогноз у больных с ИВМ в целом благоприятный. Выживаемость составляет 90 % через 5 лет после установления диагноза [3].

Литература

1. Антелава О. А., Соловьев С. К., Хитрое А. И. Новые аспекты фармакотерапии идиопатических воспалительных миопатий (обзор литературы) // Рус. мед. журн. - 2006. - № 8. - С. 627-630.
2. Команцев В. Н., Архиреев А. Ю. Комплексная электорнейро-миографическая диагностика дермато- и полимиозитов // Неврол. журн. - 2008. - № 4. - С. 19-25.
3. Ревматология // Клинические рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 192-200.

4. Сайкова Л. А., Алексеева Т. М. Хронический полимиозит. - СПб.: Фолиант, 2000.

5. Dalakas M. C, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis // J. Lancet. - 2003. - Vol. 366. - № 4. - P. 971-977.

6. Dalakas M. C. IVIg in other autoimmune neurological disorders: current status and future prospects // J. Neurol. - 2008. - Vol. 255. - (Suppl. 3). - P. 12-16.

7. Edge J., Outland J., Dempsey J. R. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis // Arch. Dermatol. - 2006. - Vol. 142. - № 1. - P. 65-69.

8. Tsementzis S. II Differential Diagnosis in Neurology and Neurosurgery. 5. Stuttgart-New York.: Thieme, 2000. - P. 59-61.

1.2.4. Системная склеродермия

Системная склеродермия (СС, системный склероз, М34.9 по МКБ-10) - аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи, внутренних органов и поражением нервной системы [1, 3, 5]. Распространенность СС различается между отдельными географическими кхнами и этническими группами. Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 19 случаев на 1 млн населения. Эта патология чаще встречается у женщин (жен. : муж. = 5 -7 : 1) в возрасте 30-60 лет. Выделяют несколько форм СС: диффузную, лимитированную, склеродермию без склеродермы (*scleroderma sine scleroderma*), перекрестные синдромы (*overlap - syndromes*), ювенильную склеродермию и пресклеродермию [1]. Диффузная форма отличается быстрым (в течение одного года) генерализованным поражением кожи конечностей, лица, туловища, ранним развитием синдрома Рейно и висцеральной патологии. Лимитированная форма характеризуется длительным периодом изолированного феномена Рейно, поздним присоединением легочной и гипертензии, телеангиэктозии и склеродактилии. Склеродермия без склеродермы отличается синдромом Рейно, фиброзом внутренних органов при отсутствии характерных

изменений кожи. Перекрестные синдромы объединяют СС с одним или несколькими заболеваниями соединительной ткани, такими как дерматомиозит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка [3]. Ювенильная склеродермия начинается у лиц до 16 лет, отличается очаговым или линейным поражением кожи, склонностью к раннему образованию контрактур суставов конечностей и нерезко выраженной висцеральной патологией [8]. Пресклеродермией называется состояние изолированного синдрома Рейно в сочетании с капилляроскопическими или иммунологическими нарушениями, характерными для СС [3].

Патогенез заболевания обусловлен поражением микроциркуляторного русла и аномальным фиброзом различных тканей. Их механизмы связаны с нарушениями гуморального и клеточного иммунитета. Число В-лимфоцитов при этой патологии в норме, однако наблюдается их гиперактивность. Следствием этого является повышенная выработка специфических для этого заболевания склеродермаспецифических АТ [3]. К их числу относятся АТ к топоизомеразе-1 (Scl-70), которые чаще выявляются при диффузной форме. Присутствие данных АТ в сочетании с носительством HLA-DR3/DRW52 в 17 раз увеличивает риск развития легочного фиброза. Антицентромерные аутоантитела (АЦА) обнаруживаются у 20 % больных с лимитированной формой заболевания. Scl-70 и АЦА считают иммунологическими маркерами доклинической стадии СС [1], у 20-25 % больных СС и поражением почек выявляются аутоантитела к РНК-полимеразе-III. Помимо вышеперечисленных, но с меньшей частотой, выявляются другие антинуклеолярные антитела, в том числе к другим типам коллагена и₃-РНП, Ц-РНП, ревматоидному фактору и др. У 96 % больных с СС имеют место хромосомные нарушения, такие как разрывы хроматид, транслокация и делеция, что чаще носит приобретенный характер. Значение подобных хромосомных аномалий окончательно не выяснено [5].

Нарушения клеточного иммунитета чаще связаны с повышенной продукцией CD₄₊, дисбалансом Т-хелперов 1-го

и 2-го типов, снижением Т-супрессоров. Избыточное количество Т-хелперов сопровождается их скоплением вокруг мелких сосудов и придатков кожи. Установлена взаимосвязь между выраженностью Т-клеточной инфильтрации и экспрессией молекул адгезии эндотелиальными клетками, которые играют основную роль в миграции лейкоцитов через эндотелий и их тканевой локализации [1]. В результате иммунных реакций в строме кожи наблюдается плазматическое пропитывание и мукоидное набухание, что потенциально обратимо. На следующей стадии СС скопление фибробластов в периваскулярном пространстве и избыточный синтез коллагена приводят к его отложению во многих тканях с их последующим фиброзом [3]. В патогенезе феномена Рейно как частого проявления СС лежит сочетание нескольких ключевых факторов: изменения эндотелия сосудистой стенки, внутрисосудистые нарушения (активация тромбоцитов, ослабление фибринолиза, повышенная вязкость крови), изменение нейронального контроля за тонусом сосудов [4].

Клиническая картина СС полиморфна и широко варьирует в зависимости от клинической формы, варианта течения и преобладающей патологии. В дебюте заболевания у части больных наблюдаются неспецифические симптомы интоксикации: слабость, потеря веса, утомляемость, повышение температуры [3]. Частым (до 90 %) признаком всех форм СС является феномен Рейно, который носит вторичный характер и проявляется симметричным изменением окраски кожи кистей рук, реже ног или лица. Этот симптом имеет стадийное течение (побледнение, цианоз, покраснение), часто сопровождается онемением, жжением и парестезиями в руках, усиливаясь в холодное время года [2]. Самым специфическим признаком СС является изменение кожи, которое включает ее уплотнение (склеродерма) и истончение, всегда начинаясь с пальцев кистей (склеродактилия) в виде отека, индурации и последующей атрофии [5]. К числу других кожных проявлений относится уменьшение

апертуры рта (симптом «кисета»), язвы и сухая гангрена дистальных фаланг пальцев, гиперпигментация, утолщение и укорочение уздечки языка [3].

Диффузная форма СС характеризуется частыми экстрадермальными проявлениями в виде поражения суставов, сухожилий, мышц, костей; полиартралгиями, симптомом «трения сухожилий» при сжатии пальцев, акроosteолизом дистальных фаланг, сгибательными контрактурами, преимущественно суставов кистей, слабостью мышц проксимальных отделов конечностей [3]. К числу характерных висцеральных признаков этой формы СС относят поражение желудочно-кишечного тракта, легких, сердца, почек [8]. Вовлечение желудочно-кишечного тракта наиболее часто проявляется гипотонией, стриктурами или язвами нижней трети пищевода. Типичными признаками поражения легких является их интерстициальный фиброз и легочная артериальная гипертензия [5]. Патология сердца при СС не выражена и наиболее часто характеризуется фиброзом миокарда, аритмиями, различными видами нарушений проводимости, адгезивным либо экссудативным перикардитом. Вовлечение почек наблюдается у половины больных с СС, что особенно опасно возможным склеродермическим почечным кризом [3]. Лентовидная форма СС «*en coup de sabre* - удар саблей» может проявляться прогрессирующей гемиатрофией мягких тканей лица (синдром Ромберга-Парри).

Поражение нервной системы наблюдается у 10-15 % больных с преимущественно диффузной формой заболевания [6]. Преобладает патология ПНС с наиболее частыми вторичными проявлениями в виде невралгии тройничного нерва, полиневропатии или различных туннельных синдромов [2]. Тригеминальная невралгия носит одно- либо двусторонний характер, проявляется сенсорными нарушениями и (или) болями в зоне II и III ветвей. Полиневропатия имеет аксональную локализацию в виде парестезии, онемения или болей в нижних и верхних конечностях. Среди всех туннель-

пых синдромов при СС чаще других встречается синдром запястного канала, который проявляется утренним онемением пальцев рук, усиливающимся при пассивных движениях в лучезапястном суставе (проба Фалена). Поражение ЦНС для СС нехарактерно и редко встречается в форме Острых преходящих психотических нарушений, эпилептических припадков, деменции и головных болей [6, 8].

С целью верификации диагноза СС используют критерии Американской ревматологической ассоциации, которые включают один «большой» и несколько «малых» признаков. «Большим» критерием СС является симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи над пястно-фаланговыми, плюсне-фаланговыми суставами, а также к области грудной клетки и живота. К числу «малых» критериев СС относят: 1) склеродактилию; 2) дигитальные рубчики (участки западения кожи на кончиках пальцев типа «крысиного укуса»); 3) двусторонний базальный легочный фиброз. Для постановки диагноза СС должен быть «большой» или по крайней мере два «малых» критерия [3].

Для подтверждения диагноза СС используют лабораторные, инструментальные и нейровизуализационные исследования. Изменения в общеклинических анализах крови при СС носят неспецифический характер: гипохромная анемия, повышение СОЭ (у 50 %), снижение гематокрита. Характерные для СС нарушения в биохимическом анализе крови отсутствуют. При иммунологических исследованиях антинуклеарные АТ в умеренном титре выявляют у 95 % больных [3]. Диагностическую значимость представляет определение АТ к топоизомеразе - 1 (Scl-70). Высокой специфичностью для СС обладают результаты капилляроскопии ногтевого ложа, которые выявляют характерные нарушения в виде дилатации и редукции капилляров, неравномерное кровенаполнение и диapedезные кровоизлияния и периваскулярных зонах [1]. Набор специальных инструментальных исследований внутренних органов при СС определяют индивидуально руководствуясь клинической

картиной. В случаях СС с неврологическими нарушениями используют КТ (МРТ) головного мозга, при которых у части больных обнаруживают мелкие очаги демиелинизации, напоминающие таковые при РС, множественные кальцификаты или атрофию гиппокампа. По мнению Н. Verhelst et al., атрофия гиппокампа является ранним симптомом лентовидной формы СС «en coup de sabre», даже при отсутствии типичных кожных признаков заболевания [7].

Дифференциальный диагноз СС проводят с заболеваниями склеродермической группы (диффузным эозинофильным фасциитом, склеродермой Бушке, мультифокальным фиброзом, псевдосклеродермией), идиопатическим синдромом Рейно, другими первичными заболеваниями нервной системы (невралгией тройничного нерва, синдромом запястного канала, РС и др.). Отличиями первичного идиопатического феномена Рейно являются его начало в более молодом возрасте (в среднем в 13 лет); двухфазные проявления с преобладанием цианоза или гиперемии; распространенный характер цианоза; наличие дистального гипергидроза; отсутствие болевого синдрома [1].

Рекомендациями общего плана для больных с СС являются ограничение длительного воздействия холода, вибрации, прямых солнечных лучей, ношение варежек, шерстяных носков, головных уборов в холодное время, прекращение курения и употребление кофе [3]. Основными направлениями медикаментозного лечения являются сосудистая, противовоспалительная и антифиброзная терапия. Сосудистая терапия направлена на лечение синдрома Рейно и включает блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), средства для улучшения микроциркуляции (пентоксифиллин), ингибиторы фосфодиэстеразы (силденафил), аналоги простаглицлина (вазопростан). Противовоспалительные препараты используют на ранней (воспалительной) стадии СС и при быстро прогрессирующем течении. Средствами выбора являются нестероидные противовоспалительные средства

(ПШВС) наш, нимесил, КС в небольших дозах (не выше 15-20 мг/сут), циклофосфамид, метотрексат [5]. В резистентных случаях, особенно у больных с деменцией, по данным Shergill B. et al, высоко эффективны ВВИГ [6]. С целью антифиброзной терапии назначают D-пенициламин 250-^00 мг/сут [1]. Неврологические нарушения при СС коррелируют аналогично протоколам терапии первичных заболеваний.

Прогноз при СС неблагоприятный и зависит от клинической формы и течения заболевания [1]. Пятилетняя выживаемость у больных с СС в среднем составляет 68 %. Худший прогноз наблюдается при диффузной форме, возрасте начала болезни старше 45 лет, у лиц мужского пола, параллелии внутренних органов в первые годы заболевания [3].

Литература

1. *Гусева И. Г.* Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз // Науч.-практ. ревматол. - 2007. - № 1. - С. 39-45.
2. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Г. А. Акимова, М. М. Одинака. - СПб.: Гиппократ, 2000. - С. 373-374.
3. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. -2008. - С. 168-185.
4. *Herrick A.* Pathogenesis of Raynaud's phenomenon // *Rheumatology (Oxford)*. - 2005. - Vol. 44. - № 5. - P. 587-596.
5. *Moore S., Desantis E.* Treatment of complications associated with systemic sclerosis // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* - 2008. - Vol. 65. - № 4. - P. 315-321.
6. *Shergill B., Ortea C, McBride S.* Dementia associated with scleromyxoedema reversed by high-dose intravenous immunoglobulin // *Br. J. Dermatol.* - 2005. - Vol. 153. - № 3. - P. 650-652.
7. *Verhelst H, Beele H., Joos R.* Hippocampal atrophy and developmental regression as first sign of linear scleroderma «en coup de sabre» // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* - 2008. - Vol. 12. - № 6. - P. 508-511.
8. *Zulian F', Vallongo C, Woo P.* Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease // *Arthritis. Rheum.* - 2005. - Vol. 52. - №9. - P. 2873-2881.

1.2.5. Синдром Шегрена

Синдром Шегрена (СШ, синдром сухих слизистых оболочек, М35.0 по МКБ-10) - хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией, нарушением функции экзокринных желез, что приводит к патологической сухости слизистых оболочек и конъюнктивы. Впервые описан шведским офтальмологом Н. Sjogren [2, 6]. Распространенность заболевания в общей популяции составляет 0,1-0,8 %, а среди пациентов старше 50 лет - 0,7-4,8 %. Страдают в основном женщины (до 90 %) преимущественно в возрасте 20-50 лет [3]. СШ в равной степени встречается во всех странах мира и различия в его географическом распределении не наблюдается. Заболевание может носить первичный (идиопатический) либо вторичный характер, наблюдаясь в рамках другой аутоиммунной патологии (системный склероз, ревматоидный артрит, тиреоидит и др.).

Этиология СШ неизвестна. Роль триггера обычно принадлежит вирусу Эпштейна-Барра или ретровирусам. Ведущим патогенетическим механизмом является выработка широкого спектра органоспецифических (к эпителию протоков слюнных желез, поджелудочной железы, париетальным клеткам желудка, тиреоглобулину - анти-SS-A, анти-SS-B) и органонеспецифических (антиядерных и анти-ядерных) аутоантител [1]. В качестве провоцирующего фактора развития заболевания рассматривается генетическая предрасположенность, что подтверждается наличием в семье у пациентов с СШ другой аутоиммунной патологии и определенных гаплотипов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Установлена связь между носительством гена HLA-DR4 и СШ [8]. Не исключается влияние половых гормонов (эстрогена), дисбаланс Т-хелперов и Т-супрессоров, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов классов М и А. Органом-мишенью при СШ являются экзокринные эпите-

лиальные железы, в которых наблюдается лимфоплазмноклеточная инфильтрация и последующая прогрессирующая деструкция [4]. Чаше и в большей степени страдают слезные и слюнные, реже - потовые, апокриновые и иные экзокринные железы. Распространение воспалительной инфильтрации из желез на другие органы и ткани сопровождается при СШ системными нарушениями [1].

Клинические проявления заболевания складываются из комбинации различных железистых и внежелезистых синдромов. Типичной триадой является сочетание снижения функции слезных (ксерофтальмия), слюнных (ксеростомия) желез и поражение соединительной ткани. Проявления железистых синдромов связано со снижением их секреции. Патология слезных желез проявляется ощущением рези, жжения и инородного тела в глазах. Уменьшение количества слезной жидкости сопровождается отсутствием блеска склеры глаз, вторичными дистрофическими явлениями в конъюнктиве и роговице [2]. Вовлечение в патологический процесс слюнных желез проявляется дефицитом слюны, глосситом, хейлитом (сухость красной каймы губ), нарушением вкуса, кариесом, пародонтозом и гипертрофией околоушных желез. Сухость во рту приводит к затруднению приема пищи. При этом проглатывание пищи становится возможным только с одновременным приемом жидкости. В связи с дефицитом слюны при СШ часто возникают кандидозы в ротовой полости [8]. Снижение секреции слизистых оболочек пищевода, желудка и кишечника приводит к болям в животе после приема пищи и диспептическим нарушениям. Поражение потовых желез сопровождается сухостью и депигментацией кожи. У части пациенток в процесс вовлекаются апокриновые железы, проявляясь сухостью и атрофией слизистой оболочки влагалища [1].

Внежелезистые синдромы встречаются у трети больных с СШ. К их числу относятся неэрозивное поражение преимущественно (60-70 %) мелких суставов кистей с утренней скованностью в них [2]. Реже страдают мышцы (стойкие

миалгии), легкие (фиброз, пневмониты), почки (нефропатия, периодический гипокалиемический паралич), кожа (сетчатое ливедо, периферические язвы конечностей) и нервная система [6].

При СШ у 20 % больных наблюдается широкий спектр поражения различных отделов ПНС и ЦНС [4-6]. Чаще в процесс вовлекается ПНС. К, Mori et al. выделили у пациентов с СШ семь видов поражения ПНС. Среди них преобладает симметричная сенсорная полиневропатия (34 %). Реже встречаются сенсорная атактическая полиневропатия, множественная мононевропатия, множественная краниальная невропатия с вовлечением лицевого и блокового нервов, тригеминальная невралгия и автономная невропатия [7]. Авторы выявили при всех видах невропатий преобладание сенсорных нарушений над двигательными, что, по их мнению, связано с преимущественным поражением тонких миелинизированных волокон. При этой патологии нередко наблюдаются вегетативные нарушения: синдром Эйди (анизокория, миотоническая реакция зрачка на свет, снижение ахилловых рефлексов), лабильность пульса и АД, ортостатическая гипотензия, синкопальные состояния. Причиной поражения ПНС большинство исследователей называют ангиит мелких артерий и артериол с периваскулярной клеточной инфильтрацией [2, 5]. Реже при СШ наблюдается патология ЦНС. Описаны случаи острых и хронических асептических менингитов, менингоэнцефалитов, менингоэнцефаломиелитов, судорожные приступы, орофациальная дистония, снижение когнитивных функций [4].

Диагностика СШ с неврологическими проявлениями основана только на распознавании основной патологии, так как неврологические симптомы носят вторичный характер и лишены специфичности. В настоящее время используют Европейские критерии диагностики СШ, которые включают шесть групп симптомов [8]. Для постановки диагноза СШ у пациента должно быть не менее 4 признаков заболевания из перечисленных ниже:

ежедневная сухость глаза более 3 месяцев, покалывание *n* глазах, использование увлажнителей;

положительный Schirmer-test (< 5 мм/5 мин), окрашивание бенгальским розовым (> 4 мм по Bjesterfeld);

ежедневная сухость во рту более 3 месяцев, увеличение слюнных желез, проглатывание пищи с помощью воды;

положительная сцинциграфия, положительная сиалография, количество слюны без стимуляции $< 1,5$ мл/15 мин;

при гистологии лабиальных слюнных желез > 50 моно-нуклеарных клеток в поле зрения;

повышенный титр аутоантител: анти-R[^], анти-Ц.

В диагностике заболевания определенную значимость имеет ряд лабораторных показателей; увеличение СОЭ, лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия (у 80 %), снижение гемоглобина, высокий титр АТ к ревматоидному фактору (в 61 % случаев) и антинуклеарные аутоантитела [4, 5]. Обнаружение у больных с СШ антител к SS-A и SS-B может прогнозировать развитие различных внежелезистых проявлений [4]. При проведении МРТ головного мозга у части больных с СШ в перивентрикулярных и субкортикальных зонах мозга в T_{2w} обнаруживают очаги, напоминающие таковые при РС, однако в отличие от последнего при СШ в ЦСЖ нет повышения олигоклональных антител [8].

Дифференциальную диагностику СШ с неврологическими проявлениями проводят с широким кругом первичных (аутоиммунных) заболеваний, таких как рассеянный склероз, миелит, ОВДП, ХВДП, саркоидоз, злокачественная лимфома, другие васкулиты.

Лечение СШ включает симптоматическую и патогенетическую терапию. К числу симптоматических методов относят использование суррогатов слюны, увлажнителей полости рта, искусственной слюны (Ксиалин), употребления большого количества воды. В ряде случаев назначают стимуляторы выработки слюны, такие как пилокарпина гидрохлорид (Салаген) по 2,5 мг 2-6 раз/сут или Цевимелин [6]. При наличии периферических язв с целью улучшения

микроциркуляции эффективен вазопростан (препарат простагландина E). С патогенетической целью назначают КС, циклофосфан или ВВИГ [1, 5]. Новым направлением в лечении является использование анти-В-клеточной терапии [6]

Прогноз у больных с СШ в случаях присоединения неврологических осложнений считается неблагоприятным.

Литература

1. Буглова А. Е., Фомин О, Ю. Болезнь Шегрена: подход к диагнозу // Мед. панорама. - 2003. - № 3. - С. 51-59.
2. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни / Под ред. Е. И. Гусева, Г. С. Бурд, А. С. Никифорова. - М.: Медицина., 1999. - С. 777.
3. Сорока Н. Ф., Ягур Е. Е. Клиническое исследование суэтов при ревматологических заболеваниях. - Минск, 2006. С. 325-327.
4. Comite G., Sabbadini M. Neurological involvement in rheumatological diseases // Neurol. Sci. - 2005. - Vol. 26. - P. 9-14.
5. Delalande S., de Seze J., Fauchais A. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients // Medicine (Baltimore). - 2004. - Vol. 83. - № 5. - P. 280-291.
6. Mavragani C, Moutsopoulos N., Moutsopoulos H. The management of Sjogren syndrome // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. - 2006. I Vol. 2, - № 5. - P. 252-261.
7. Mori K., Iijima M., Koike H. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren syndrome-associated neuropathy // Brain. I 2005. - Vol. 128 (Pt. 11). - P. 2518-2534.
8. Rhodus N. Синдром Sjogren // Квитэссенция (Международ. стоматол. журн.). - 2000. - № 4. - С. 7-17.

1.2.6. Болезнь Хортона

Болезнь Хортона (БХ, височный артериит, гигаитоклв' точный артериит, М31.6 по МКБ-10) относится к числу системных васкулитов с преимущественным поражением артерий большого диаметра [6, 8]. Впервые описана американским врачом В. Horton et al. в 1932 г. Этой патологии чаще подвержены лица старше 50 лет, соотношение муж-

чип и женщин в большинстве исследований составляет 2 : 5 [2, 4]. Заболеваемость БХ зависит от географических особенностей и национальности. Частота болезни выше в странах Скандинавии и Северной Европы, составляет 15-35 случаев на 100 тыс. населения. Значительно реже БХ наблюдается в Средиземноморских, Арабских и Азиатских странах, Особенно в Японии, встречаясь с частотой 1,47 случая на 100 тыс. населения [5]. В ряде исследований за последние 20 -40 лет отмечено увеличение частоты БХ, а также его сезонный и циклический характер [9].

В патогенезе заболевания доказана роль нарушений клеточного и гуморального иммунитета. Мишенью аутоиммунного воспаления при БХ является внутренняя эластическая мембрана сосудистой стенки артерий среднего и крупного калибра. В развитии заболевания играют роль избыточная продукция CD⁴ лимфоцитов (хелперов), антинейтрофильных цитоплазматических АТ и провоспалительных цитокинов (интерлейкин - 6) в адвентиции сосудов головы и шеи, что сопровождается воспалительной инфильтрацией и (или) образованием гранулем. БХ может развиваться без явной видимой причины, либо под влиянием провоцирующих факторов, к числу которых относится стресс, воздействие различных инфекционных агентов (вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, ротавирус, энтеровирус, гепатита и др.). Определенное значение в формировании заболевания имеют генетическая предрасположенность, связанная для стран Европы с дефектами системы HLA (HLA-A3, B7, DR2, DW2, DQ6), определенный тип метаболизма, неблагоприятные экологические изменения окружающей среды, а также воздействие географических факторов [5]. Подтверждением аутоиммунных механизмов развития этой патологии является частое сочетание БХ с ревматической полимиалгией у 40-60 % всех пациентов [2, 9]. Патоморфологически БХ представляет гранулематозный васкулит, при котором в процесс вовлекаются преимущественно артерии головы и шеи. Преобладает поражение

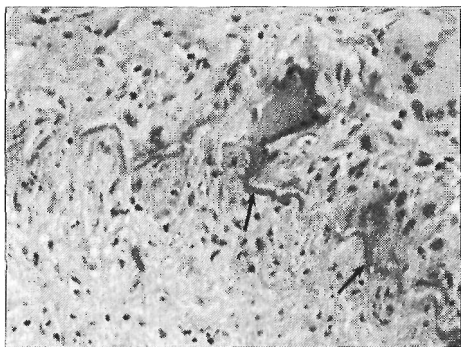


Рис. 20. Микрофотография биопсии височной артерии БХ: истонченная и фрагментированная внутренняя эластическая мембрана (показана стрелками), окружена гигантскими многоядерными клетками и лимфоцитами

адвентиции и мышечной оболочки (рис. 20). При микроскопическом исследовании для БХ характерно формирование гранулематозного воспаления, состоящего из лимфоидных, эозинофильных клеток, преобладающего со стороны интимы артерии и появление типичных для этой патологии гигантских многоядерных клеток (рис. 21).

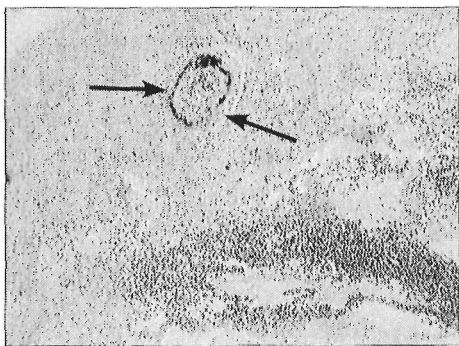


Рис. 21. Микрофотография биопсии височной артерии БХ: гранулематозное воспаление преимущественно со стороны интимы артерии

экстракраниальных ветвей сонных артерий, особенно часто страдает височная артерия. Патология verteбральных и подключичных артерий для БХ не характерна [1]. При гистологическом исследовании височных артерий наблюдаются истончение или разрушение эластической мембраны, сужение просвета, тромбоз, некроз

адвентиции и мышечной оболочки (рис. 20). При микроскопическом исследовании для БХ характерно формирование гранулематозного воспаления, состоящего из лимфоидных, эозинофильных клеток, преобладающего со стороны интимы артерии и появление типичных для этой патологии гигантских многоядерных клеток (рис. 21).

Клинические проявления БХ чаще формируются постепенно в течение нескольких недель или месяцев, реже остро после перенесенных инфекций, стресса либо без явной видимой причины. У половины больных отмечается неспецифический интоксикационный синдром, ко-

юрий проявляется повышенной утомляемостью, потерей аппетита, снижением массы тела, лихорадкой, артралгиями или миалгиями [3]. На этом фоне в типичных случаях БХ присоединяются болезненность кожи волосистой части головы и интенсивные пульсирующие боли в височных областях с одной, реже с двух сторон. Локально в этих зонах отмечается повышенная извитость, утолщение и выраженная болезненность при пальпации поверхностной височной артерии, отсутствие ее пульсации, нередко гиперемия и отечность кожи височных областей [1, 4]. У 20-60 % больных течение заболевания осложняется нарушением зрения на один либо оба глаза, обусловленное ишемией зрительного нерва или тромбозом сосудов сетчатки с острым развитием слепоты. Поражение экстракраниальных ветвей внутренней сонной артерии при БХ может приводить к формированию ТИА либо инфарктов мозга [3]. Клиническими вариантами БХ являются случаи с поражением других артерий головы и шеи. Вовлечение мелких артерий скальпа приводит к появлению болезненности кожи волосистой части головы, ее отечности и гиперемии, гиперестезии, сменяющейся гипестезией [3]. Поражение других ветвей наружной сонной артерии сопровождается лицевыми болями, неприятными ощущениями в области верхнечелюстных суставов, усиливающимися при жевании, болями в мышцах языка [1]. Заинтересованность глазничных артерий может приводить к появлению болей в глазных яблоках, фотофобии, острому снижению остроты зрения, диплопии. В атипичных случаях БХ (15 %) возможно поражение ветвей грудной или брюшной аорты, при которых наблюдаются мультиорган-ные расстройства, которые могут приводить к гангрене кишечника, склерозирующему мезентериту, аневризме аорты. По данным M. Hamidou et al, в 46 % случаев БХ возможно формирование «немых» форм, подтвержденных результатами биопсии, отличающихся от классических отсутствием типичных головных болей или ишемических осложнений со стороны мозга и глаза [7].

Для диагностики БХ используют критерии, предложенные Американской коллегией ревматологии (1990), которые представлены в табл. 12. Для постановки диагноза БХ необходимо наличие как минимум трех из пяти признаков заболевания [9].

Таблица 12. Диагностические критерии височных артериитов Американской коллегии ревматологии

Критерий	Диагностические признаки
Возраст пациента в начале болезни	Развитие симптомов у пациента старше 50 лет
Головная боль	«Новый» тип локализованной боли в области висков
Изменения височной артерии	Напряжение височной артерии при пальпации или уменьшение ее пульсации, не связанное с атеросклерозом артерий шеи
СОЭ	Повышение СОЭ выше 50 мм/ч
Биопсия височной артерии	Выявление при биопсии артерии явлений васкулита, характеризующегося преобладанием мононуклеарной клеточной инфильтрации или гранулематозного воспаления, особенно с многоядерными гигантскими клетками

Предложенные диагностические критерии созданы для дифференциальной диагностики БХ от других васкулитов. По мнению авторов, их чувствительность составляет 93,5 %, а специфичность - 91,2 % [9]. Одним из диагностических признаков заболевания является повышение СОЭ. По данным Lopes-Diaz M. J. et al. [8], только 10 (3,6 %) из 273 больных с этой патологией имели СОЭ менее 50 мм/ч. Авторами отмечена прямая корреляция между повышением СОЭ более 70 мм/ч и количеством зрительных осложнений. Реже (50 %) при БХ выявляется нормохромная и нормоцитарная анемия, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, появление С-реактивного белка, диспротеинемия (снижение альбуминов, повышение глобулинов), тромбоцитоз, повышенный уровень трансаминаз [2, 3]. Н. Gil et al. у 30 % больных

с БХ выявили повышенный уровень АТ к цитоплазме нейтрофилов, который, по их мнению, отражает высокий риск рецидивов [6]. Изменения, выявляемые при помощи УЗИ брахиоцефальных сосудов (уменьшение скорости кровотока, увеличение индекса циркуляторного сопротивления, гемодинамически значимая ($> 30\%$) асимметрия кровотока) и результаты МРТ головного мозга обычно носят неспецифичный характер и обычно используются только для дифференциальной диагностики БХ [4].

Биопсия височной артерии остается золотым стандартом в диагностике БХ. Для того чтобы свести к минимуму южноположительные результаты за счет воспалительных изменений в коже, биопсия поверхностной височной артерии должна быть выполнена на длину 1,5-3 см [8]. Выполнение двусторонней биопсии не является обязательным. Отличительными особенностями при биопсии у больных с БХ является выявление гранулематозного воспаления и артериальной стенке. Воспаление проявляется вовлечением в патологический процесс лимфоцитов, гистиоцитов, шителиальных клеток, разрушением внутренней эластической мембраны и появлением характерных для этой патологии гигантских многоядерных клеток [4, 7].

Лечение БХ обычно начинают после гистологического подтверждения диагноза. Методом старт-терапии является назначение преднизолона в дозе 40-100 мг в таблетках ежедневно. По достижении клинического эффекта доза препарата постепенно снижается в зависимости от степени повышения СОЭ и продолжается назначение в малых дозах минимум 2 года. Если у больного имеют место зрительные или мозговые осложнения заболевания, назначают метилпреднизолон в дозе 250 мг внутривенно каждые 6 часов в течение 5-5 дней, с последующим приемом препарата внутрь [4]. В случаях противопоказаний или побочных эффектов от назначения КС в качестве выбора может рассматриваться назначение антимикробных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов или антиагрегантов [2, 3].

При отсутствии эффекта либо при повторном обострении рекомендовано назначение ритуксимаба в дозе 1000 мг внутривенно, повторно каждые 2 недели в течение года [5]. Препаратом выбора некупирующегося обострения может быть назначение митоксантрона 12 мг/м² внутривенно ежемесячно в течение 6 месяцев [9].

Прогноз для жизни у больных с БХ в целом благоприятен. Пятилетняя выживаемость достигает 100 %. Серьезную опасность представляют осложнения заболевания с поражением артерий глаз, приводящих к частичной или полной потере зрения.

Литература

1. *Ганджа И. М., Сахарчук В. М. II Колдагеновые болезни.* - Киев: Вища школа, 1978. - С. 174-176.
2. *Глазунов А. В., Жиляев Е. В., Толдиева Ф, А.* Ревматическая полимиалгия и височный артериит // Клиническая геронтология. - 2006. - № 2. - С. 34-46.
3. *Грачев Ю. В.* Неврологические проявления системных ревматических заболеваний // Неврол. журн. - 2007. - № 6. I С. 4-9.
4. *Пономарев В. В, Алейникова Н. Е.* Диагностика и лечение болезни Хортона // Укр. неврол. журн. - 2009. - № 2. - С. 65-70.
5. *Devauchelle-Penses V., Jotisse S., Destombe C.* Epidemiology imaging and treatment of giant cell arteritis // Joint Bone Spine. - 2008. - № 75. - P. 267-272.
6. *Gil #., Manny F., Meaiix-Ruaalt N.* Usefulness of antineutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis // La Revue de medicine interne. - 2008. - Vol. 29. - P. 780-784.
7. *Hamidou M., Batard E., Trewick D.* Silent versus cranial giant cell arteritis. Initial presentation and outcome of 50 biopsy-proven cases // Europ. J. Intern. Med. - 2005. - Vol. 16. - P. 183-186.
8. *Lopez-Diaz M. J., Llorca J., Gonzalez-Juanatey C.* The Erythrocyte sedimentation rate is associated with the development of visual complications in biopsy-proven giant cell arteritis // Semin. Arthritis Rheum. - 2008. - Vol. 38. - P. 116-123.
9. *Salvarani C, Cantini K, Huder G.* Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis // Lancet. - 2008. - Vol. 372. - P. 234-245.

1.2.7. Болезнь Такаясу

Болезнь Такаясу (БТ, неспецифический аортоартериит, синдром отсутствия пульса, 177.6 по МКБ-10) - системный ги-
і антоклеточиый васкулит с преимущественным поражением
дуги аорты и ее крупных ветвей [1-4]. Впервые описана япон-
ским офтальмологом М. Takayasu в 1908 г. у больных с нео-
бычными изменениями в центральной артерии сетчатки, на-
рушением зрения и отсутствием пульса на руках. Заболевание
чаще (до 90 %) встречается у молодых женщин мексиканского
происхождения или имеющих предков выходцев из Азии,
Гюльшинство из которых моложе 30 лет, реже - у представите-
ли других этнических групп [5]. Распространенность БТ
выше в странах Юго-Восточной Азии. Его частота на 100 тыс.
населения в Японии составляет 0,4 случая, в США - 0,26 слу-
чая, в Кувейте - 0,22 случая, в Швеции - 0,12 случая [8].
Заболевание носит спорадический характер, хотя встречается
описание семейных случаев с предполагаемым аутосомно-
рцессивным типом наследования [6]. Максимальное число
случаев болезни приходится на зиму и весну.

Патогенез заболевания окончательно не ясен. Большин-
ство исследователей полагают, что его развитие связано с
аутоиммунным гранулематозным воспалением всех оболоч-
чек артерий большого калибра (более 1,5 см в диаметре). Триг-
герами БТ рассматривают вирусную (вирус герпеса, гепати-
та В и С), хламидийную или иную инфекцию [1]. Преобладает
Г-клеточный механизм воспаления сосудов, который являет-
ся результатом специфической адгезии Т-лимфоцитов эндо-
тслиальных клеток. Повреждение сосудистой стенки осу-
ществляется путем внедрения литических гранул (включая
коллагеназу, протеазу и эластазу) и токсических радикалов
(нcluding гидроксильные радикалы и гидрогенпероксидазу).
Лктивация ИЛ-1 и фактора некроза опухоли-альфа, обла-
дающих прокоагуляционным эффектом на эндотелий, при-
носит к избыточному тромбообразованию [3]. В результате
иоспалительного процесса на ранней (инфильтративной)

стадии БТ в аорте и ее ветвях наблюдаются явления панартериита, инфильтрация внутренней оболочки нейтрофилами, макрофагами, гигантскими клетками Лангерганса и разрыв эластичной мембраны. Аналогичные изменения наблюдаются в *vasa vasorum*, что отличает БТ от сифилитического артериита [2]. На поздней (фиброзной) стадии заболевания развивается фиброз средней оболочки артерий и выраженный склероз адвентиции. Следствием продолжающегося патологического процесса является сужение просвета сосуда. Характерными изменениями являются многочисленные сегментарные стенозы, чередующиеся с неизмененными участками либо их расширением, неровностями сосудистой стенки и аневризматическими выпячиваниями [7]. Типичной локализацией поражения сосудистой системы при БТ являются дуга аорты, внутренние сонные, позвоночные и подключичные артерии [4]. Реже в процесс вовлекаются почечные и подвздошные артерии (синдром Такаясудеренея). Стеноз и окклюзия артерий приводят к вторичной ишемии соответствующего органа.

Клиническая картина при БТ полиморфна и складывается из сочетания пяти групп симптомов [2]. Первая группа симптомов встречается у половины больных и носит общеинтоксикационный характер, включая общую слабость, утомляемость, похудание, повышение температуры, потерю аппетита, полиартралгии, миалгии.

Симптомы второй группы обусловлены общей или местной ишемией того или иного артериального бассейна, в том числе отсутствие пульса, боль и болезненные парестезии в верхних конечностях, быстрая утомляемость рук (перемежающая хромота рук), снижение зрения вследствие ретинопатии. Все авторы указывают на преобладание цереброваскулярной патологии при БТ в широком диапазоне от начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения до инфарктов головного мозга, частота которых коррелирует со степенью стеноза экстракраниальных отделов наружных и внутренних сонных артерий [4, 5, 8].

Третью группу составляют симптомы, связанные с развитием коллатерального кровообращения, что у пациентов с БТ проявляется расширением шейных, плечевых, межреберных артерий на груди и спине с усилением их пульсации.

В четвертую группу входят симптомы, связанные с повышенной чувствительностью каротидного синуса, что у части больных проявляется приступами несистемного головокружения, липотимиями или синкопальными состояниями (триада Симузди-Сано - отсутствие пульса на лучевой артерии, липотимии и снижения остроты зрения).

В пятую группу входят симптомы поражения сердечно-сосудистой системы. У 25 % больных наблюдаются боли в сердце, приступы стенокардии, миокардиодистрофия и инфаркты миокарда (у лиц молодого возраста) из-за пролиферации внутренней оболочки аорты вокруг устьев венечных артерий. Повышение АД на нижних конечностях отмечается у большинства больных. Описан симптом Хилла-Флека, заключающийся в значительном (более 80 мм рт. ст.) повышении АД в артериях ног по сравнению с лучевой артерией. В случаях вовлечения брюшной аорты в клиническую картину добавляются признаки ишемии кишечника, вазоренальная гипертензия [3].

Диагностика БТ основана на анализе клинической картины, лабораторных данных, оценке состояния центральной и периферической гемодинамики, а также исследовании состояния зрительного анализатора. Лабораторные показатели при БТ характеризуются в крови умеренным лейкоцитозом и повышением СОЭ. В ЦСЖ отмечается повышение легких цепей иммуноглобулинов, альбуминов и IgG [4]. При анализе состояния кровообращения по данным ЭХО-кардиографии, УЗИ брахиоцефальных артерий и трансторакальной доплерографии выявляют увеличение показателей работы левых отделов сердца (увеличение фракций выброса, массы миокарда, скорости аортального потока) и одновременное снижение объема кровотока по всем ветвям дуги аорты [5]. Данные о протяженности панартериита аорты и ее ветвей

дает панангиография. При проведении МР-АГ регистрируют выраженное снижение интенсивности и обеднение МР-сигнала. Изменения со стороны зрительного анализатора у большинства больных с БТ характеризуются снижением остроты зрения, особенно при поворотах головы и глаз (зрительная хромата). Прозрачные среды, роговица и хрусталик мутнеют. В конъюнктиве, радужной оболочке и хрусталике образуются новые сосуды. На глазном дне сосудистый комплекс переходит на сосок зрительного нерва. Затем сосуды облитерируются и развивается ретробульбарный неврит, опасный слепотой [2].

Дифференциальный диагноз БТ проводят со стенозом перешейка аорты; аневризмой аорты и другими ее врожденными пороками; сифилитическим артериитом; иными причинами инфарктов мозга в молодом возрасте (незаращение овального отверстия, диссекция стенки артерий, первичный антифосфолипидный синдром).

С целью достижения ремиссии БТ назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут с постепенным ее снижением до поддерживающей дозы в течение 2-5 месяцев. При отсутствии эффекта назначают метилпреднизолон по схеме пульстерапия либо преднизолон в комбинации с циклофосфаном (200 мг/сут) или метотрексатом (17,5 мг/нед.). В рефрактерных случаях к подобной терапии назначают ВВИГ (2 г/кг) или ритуксимаб (375 мг/м² еженедельно). Для блокады агрегации тромбоцитов применяют аспирин (1000 мг/сут), либо непрямые антикоагулянты (варфарин 2,5-5 мг/сут). При наличии критических стенозов артерий показаны хирургические вмешательства, в том числе реконструкция дуги аорты и ее ветвей, циркулярное иссечение или расширение аорты [5]. К числу ранних послеоперационных осложнений относят случаи внезапной смерти и летальные случаи вследствие поражения почек. Поздними осложнениями БТ являются инфаркты спинного мозга [7].

В качестве примера запоздалой диагностики БТ приводим наблюдение.

Больная В., 27 лет, правша, милиционер, в течение последнего года отмечала эпизоды повышения температуры, похудание, общую слабость, ускоренное СОЭ. В день поступления рано утром появилась упорная икота, затем нарушилась речь, развилась слабость в правой руке и шаткая походка. Доставлена скорой помощью. При поступлении состояние удовлетворительное, пониженного питания. Пульс и АД на левой лучевой артерии не определяются. На правой лучевой артерии пульс 68/мин, АД - 90/60 мм рт. ст. Выраженный систолический шум при аускультации на передней поверхности шеи справа. При неврологическом осмотре: в сознании, легкая дисфония и дизартрия, снижен глоточный рефлекс, сглажена правая исогубная складка. Сила в правой руке снижена до 4 баллов, мышечный тонус в ней ослаблен. Сухожилью-периостальшие рефлексы высокие D > S. КТ головного мозга (спустя 2 ч) не выявила патологии. В течение последующих суток отмечено нарастание выраженности дизартрии и слабости в правой руке до 3 баллов, появился патологический симптом Бабицкого справа. МРТ головного мозга (спустя 12 ч): в проекции скорлупы слева в T_{2w} определяется гиперинтенсивная зона 24 x 12 мм без четких контуров, желудочковая система обычных размеров (рис. 22). МР-АГ: отмечено уменьшение количества ветвей левой среднемозговой артерии (рис. 23). Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий выявило стеноокклюзирующее поражение ветвей дуги

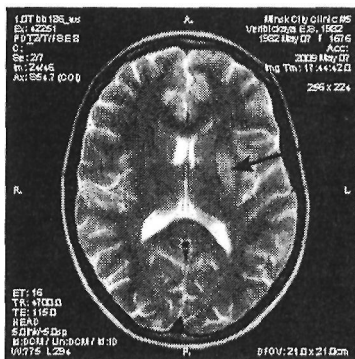


Рис. 22. МРТ головного мозга больной В., 27 лет с диагнозом ВТ: в проекции скорлупы слева в T_{2w} определяется гиперинтенсивная зона 24 x 12 мм без четких контуров

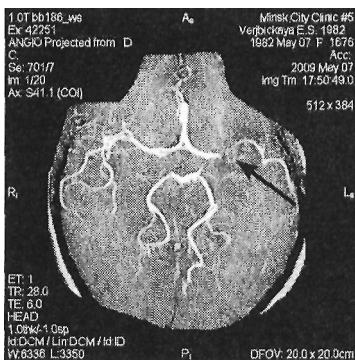


Рис. 23. МР-АГ той же больной: уменьшение количества ветвей левой среднемозговой артерии

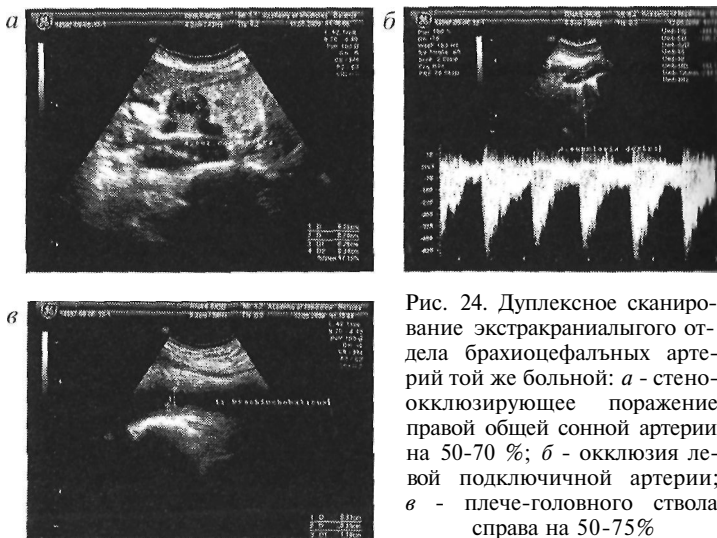


Рис. 24. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий той же больной: *а* - стено-окклюзирующее поражение правой общей сонной артерии на 50-70 %; *б* - окклюзия левой подключичной артерии; *в* - плече-головного ствола справа на 50-75%

артерии: плече-головного ствола справа на 50-75 % (рис. 24, *в*), правой общей сонной артерии на 50-70 % (рис. 24, *а*), левой общей сонной артерии на 75-95 % и полную окклюзию левой подключичной артерии (рис. 24, *б*). СОЭ 6-20 мм/ч, СРБ, анти-ДНК, антинуклеарные антитела, антитела к волчаночному антикоагулянту отрицательны. Антитела (IgM) к кардиолипину положительны. Диагностирован гемодинамический инфаркт мозга в бассейне глубоких ветвей левой среднемозговой артерии на фоне болезни Такаюсу. Назначены антикоагулянты (фраксипарии, затем варфарин), медрол 16 мг/сут, антиоксиданты. На фоне проводимой терапии в течение первой недели наблюдались повторные ТИА в левом каротидном бассейне в форме нарастания слабости в правой руке и ухудшения речи. Затем состояние начало стабильно улучшаться с полным восстановлением в течение 1,5 мес. При катamnестическом наблюдении в течение 8 мес продолжает принимать медрол 16 мг/сут и варфарин (5 мг/сут) под контролем МНО. Чувствует себя здоровой очаговой неврологической симптоматики нет, начал регистрироваться пульс на левой лучевой артерии.

Особенностями данного наблюдения явилось субклиническое течение инфильтративной стадии заболевания, которое дебютировало ТИА и инфарктом мозга в бассейне глубоких ветвей левой среднемозговой артерии на фоне

критического стеноза левой общей сонной артерии. В данном случае инфаркт мозга развился на поздней (фиброзной) стадии БТ за счет «феномена обкрадывания», что подтверждается наличием инфарктного очага в зоне смежного кровообращения (переход каротидного в вертебро-базиллярный бассейн), что типично для гемодинамического патогенетического подтипа инфаркта мозга.

Прогноз при БТ ранее считался неблагоприятным [2]. В настоящее время 15-летняя выживаемость больных с БТ составляет 83 % [3]. Смерть чаще наступает от инсульта (50 %), реже от инфаркта миокарда (25 %) или разрыва аневризмы аорты (5 %). Худший прогноз наблюдается у больных с ретинопатией, артериальной гипертензией и аортальной недостаточностью.

Литература

1. Баранов А. А. Васкулиты: диагностика и лечение // Лечебное дело. - 2009. - № 1. - С. 51-58.
2. Ганжа И. М., Сахарчук В. М. Коллагеновые болезни. - Киев: Вища школа, 1978. - С. 170-174.
3. Моисеев В. С, Моисеев С. В., Кобалава Ж. Д. Болезни сердца.-М., 2008.-С. 272-273.
4. Пизова И. В. Цереброваскулярные нарушения и центральная гемодинамика при болезни Такаясусу // Журн. невропатологии и психиатрии. - 2008. - № 22. - С. 77-80.
5. Тул Джеймс Ф. II Сосудистые заболевания головного мозга. - М., 2007. - С. 326-328.
6. Jeeva L, Sajid J., АНО. Atypical Takayasu arteritis: a family with five affected siblings // Med. Sci. Monit. - 2007. - Vol. 13. - № 8. - С 101-105.
7. Matsuura K., Ogino II, Matsuda H. Surgical outcome of aortic arch repair for patients with Takayasu arteritis // Arm. Thorac. Surg. - 2006. - Vol. 81. - № 1. - С 178-182.
8. Sikaroodi H., Motamedi M., Kahnooji H. II Acta Neurol. Belg. - 2007. - Vol. 107. - № 1. - С 18-21.

1.2.8. Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит (УП, *polyarteritis nodosa*, МЗО.О по МКБ-10) - системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением артерий среднего и мелкого калибра [1-4]. Впервые описан А. Kussmaul в 1866 г. под названием узелковый периартериит. В 1992 г. на конференции (The Chapel Hill Consensus Conference) этот термин заменен на УП. Заболевание встречается с частотой 1-2 случая на 100 тыс. населения, преобладая по частоте у мужчин 20-40 лет [7]. Выделяют первичные и вторичные формы заболевания, развитие последних обусловлено воздействием ряда лекарственных (сульфаниламиды), токсических и профессиональных факторов (отравление тяжелыми металлами, пневмокониозы) [6].

Патогенез заболевания связан с аутоиммунным некротическим воспалением всех трех стенок мелких артерий, артериол, капилляров и венул. Характерные признаки заболевания - очаговый характер воспаления в сосудистой стенке с образованием узелков и зонами фибринозного некроза [2]. Воспалительная реакция обычно выходит за границы этих зон и вовлекает в процесс наружную оболочку сосуда (адвентицию) [6]. Заживление очагов поражения сопровождается пролиферацией интимы в стенке сосуда с окклюзией его просвета и ишемией соответствующего органа или ткани. Возможно формирование мелких аневризм менее 5 мм в диаметре. Формирование гранулем для УЗ не характерно. Представляет интерес взаимосвязь УП и гепатита В, который обнаруживается у 50 % больных [4]. В 1970 г. D. Gocke et al. впервые выявили отложение НВАg и IgM в артериальной стенке больных УП. В настоящее время доказана связь УП с инфицированием вирусом В, т. е. вирус гепатита В является одним из этиологических факторов развития УП [3].

Клинически УП проявляется множественным поражением различных органов и систем: кожи, слизистых, почек, лег-

ких, желудочно-кишечного тракта, нервной системы. У значительной части больных имеют место стойкая артериальная гипертензия, снижение массы тела, постоянный субфебрилитет [6]. Ведущим клиническим проявлением является поражение кожи в виде трофических нарушений, в том числе язв в дистальных отделах конечностей (79 %), сетчатого ливедо (66 %), типичных мелких узелков по ходу сосудов. Часто наблюдаются миаягии, полиартралгии, увеличение лимфатических узлов [2]. У большинства больных патологический процесс захватывает внутренние органы. Наиболее типично для УП поражение почек в виде микро- и макрогематурии, протеинурии, хронической почечной недостаточности, высокого АД. Часто страдают легкие: эозинофильные инфильтраты, сосудистые пневмонии, приступы бронхиальной астмы, описаны случаи спонтанного пнемоторакса. Поражение сердца связано с преимущественным вовлечением венечных сосудов, что приводит к раннему миокардиосклерозу, инфарктам миокарда. Поражение сосудов брюшной полости характеризуется резкими приступообразными болями в животе, имитируя картину острого живота [1].

Вовлечение нервной системы относится к частым проявлениям заболевания, которые могут доминировать в клинической картине. Наиболее типичным является поражение ПНС в 70-80 % случаев болезни. Преобладают множественные асимметричные мононевропатии, связанные с васкулитами в *vasa nervorum* [3]. На нижних конечностях чаще страдает малоберцовый нерв, на руках - лучевой нерв. При рецидивах в процесс могут вовлекаться другие нервы, а ранее пораженные оставаться интактными. Реже страдают краниальные нервы (тройничный, лицевой, кохлеовестибулярный). Другим неврологическим проявлением УП является дистальная сенсорная ПНП, которая начинается с интенсивных болей, преобладающих в икроножных мышцах, а затем проявляется сенсорными дистальными нарушениями. К атипичным проявлениям УП относят кожную невропатию, вызванную поражением мелких кожных нервов,

проявляющимся пятнистыми зонами измененной чувствительности [1].

Поражение ЦНС для УП менее типично и встречается только в 25 % случаев. Преобладают пациенты с хронической цереброваскулярной недостаточностью различной степени выраженности в форме астенического, цефалгического, вестибулярно-атактического, базально-оболочечного, диссомнического синдромов, вегетативных или зрительных нарушений. Для них особенно характерны когнитивно-мнестические снижения, отражающие нарушения механической и ассоциативно-логической памяти [2]. Мозговые инсульты при УП встречаются редко, как правило, на поздних стадиях заболевания у лиц с артериальной гипертензией. Геморрагические варианты (субарахноидальные кровоизлияния, внутримозговые гематомы малых размеров) преобладают над инфарктами мозга [7]. В 20 % случаев наблюдаются асептические менингиты, сопровождающиеся умеренным лимфоцитарным плеоцитозом в ЦСЖ. Чрезвычайно редко (2 %) описано поражение спинного мозга на любом уровне [1].

Диагностика УП основана на классификационных критериях, разработанных Американской коллегией ревматологии, которые включают клинические данные, результаты лабораторных, инструментальных исследований и биопсии и состоят из 10 признаков [5]:

1. Похудание более чем на 4 кг, не связанное с особенностями питания.
2. Сетчатое леведо.
3. Боль или болезненность яичек.
4. Боли или слабость мышц нижних конечностей.
5. Множественная моно- или полиневропатия.
6. Диастолическое давление выше 90 мм рт. ст.
7. Повышение мочевины > 40 мг % или креатинина > 15 мг %.
8. Наличие HBsAg или АТ к вирусу гепатита В в сыворотке крови.

9. Аневризмы или окклюзии висцеральных артерий.

10. Гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов в стенке артерий.

Наличие трех и более критериев позволяет поставить диагноз УП с чувствительностью 82,2 % и специфичностью 86,6 %. В диагностике заболевания существенную помощь оказывают результаты МР-АГ, которые позволяют выявить разорвавшиеся и неразорвавшиеся аневризмы различных органов [4].

Дифференциальный диагноз УЗ проводят с другими системными или изолированным церебральным васкулитами; врожденными аневризмами; саркоидозом; туберкулезом; ВИЧ-инфекцией.

В лечении УП препаратами первой линии являются КС в дозе 1 мг/кг/сут, которые назначают длительно [1]. При стабилизации состояния их дозу постепенно снижают до поддерживающей. При отсутствии эффекта дозу препаратов увеличивают до 2 мг/кг/сут. Возможна комбинация пульс-терапии КС с циклофосфамидом (1-2 мг/кг/сут). В случаях прогрессирующего течения используют ВВИГ или ПФ [3]. Описаны положительные результаты назначения микофенолата мофетила и ритуксимаба [4].

Прогноз при УЗ в настоящее время относительно благоприятный. Пятилетняя выживаемость больных составляет 60-80 %. Наибольшее количество летальных исходов регистрируется в первый год от начала заболевания. К неблагоприятным прогностическим факторам относят начало заболевания в возрасте более 50 лет, поражение почек, ЦНС или развитие миокардиопатии.

Для иллюстрации особенностей клинической картины и благоприятного исхода терапии приводим наблюдение.

Больной *Я.*, 27 лет, рабочий, при поступлении жаловался на боли, слабость и онемение в конечностях, преимущественно в левой стоне и правой кисти, усиливающиеся после физической нагрузки, общую слабость, похудание, непостоянное повышение температуры тела, высокое АД. Болен три месяца, когда после перенесенного

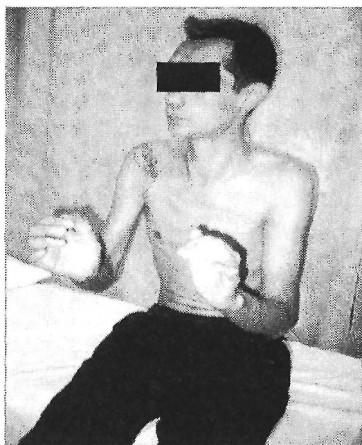


Рис. 25. Больной Я., 27 лет, с диагнозом узелковый полиартериит: отмечается выраженная асимметричная слабость преимущественно в разгибателях кистей

вирусного гепатита В, а затем острого панкреатита остро появилась слабость в разгибателях стоп, а спустя два дня присоединилось онемение 4-5 пальце! правой кисти и слабость разгибателей левой кисти. В этот же период впервые обнаружено повышение АД (180/140 мм рт. ст.) и потеря в весе 15 кг. Лечился по поводу невралгии локтевого нерва и седалищного нервов, демиелинизирующей полиневропатии без эффекта. При поступлении состояние удовлетворительное, пониженного питания (вес 48 кг, рост 176 см), кожные покровы бледно-розовые со следами множественных татуировок и резаных ран палевом предплечье. Топы сердца ритмичные, пульс 90 уд/мин, АД 170/125 мм рт. ст. Периоди-

ческое повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Живот при пальпации мягкий, болезненный в левом и правом подреберьях. Неврологически, слабость в сгибателях и разгибателях кистей (рис. 25) и стоп до 2 баллов больше справа. Диффузная мышечная гипотония и гипотрофия в конечностях. Сухожильно-периостальные рефлексы с рук снижены $D < S$, коленные низкие, ахилловы отсутствуют, подошвенные ослаблены. Дистальный тип расстройства чувствительности. Легкая болезненность мышц и нервных стволов при пальпации. При обследовании: в общем анализе крови: умеренный лейкоцитоз $12 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфопения 20 %, СОЭ 28 мм/ч. Биохимический анализ крови: СРБ ++++. ЦСЖ: белок 0,29 г/л, цитоз 69-Ю^6 клеток/л. Серологическое исследование сыворотки: выявлен антиген HbSAg и антитела к HCV. УЗИ сердца: признаки уплотнения передней створки митрального клапана, концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка с выраженным гипокинезом всех его стенок и снижением глобальной сократительной функции миокарда. УЗИ брюшной полости: диффузные изменения в печени, поджелудочной железе. Радиоизотопная реиография: выраженные нарушения экскреторной функции обеих почек при удовлетворительной кашльцевой секреции. Эзофагогастродуоденоскопия: эрозивный геморрагический гастрит. Язва луковицы 12-перстной кишки 0,5-0,6 мм в диаметре. Рубцово-язвенная деформация луковицы

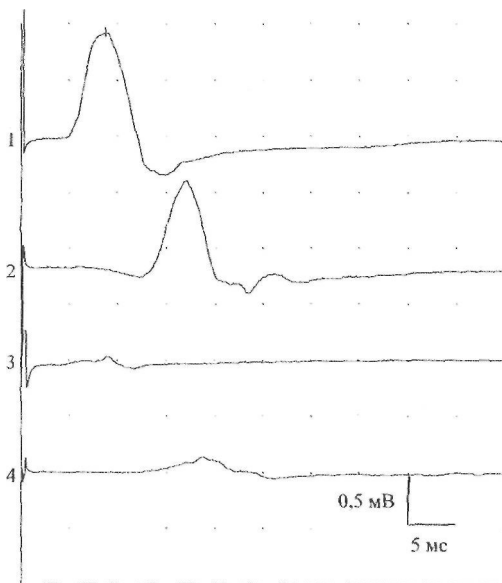


Рис. 26. ЭНМГ того же больного: М-отвсты, записанные с мышцы, разгибающей пальцы стопы (1,2 трассы) при стимуляции малоберцового нерва, и с мышцы, отводящей большой палец стопы (3,4 трассы) при исследовании большеберцового нерва того же больного. Отмечается значительное снижение амплитуды М-отвста. СПИ снижена до 39 м/с

12-пёрстной кишки. Хронический бульбит в стадии обострения. ЭНМГ: выявлена патология моторных и сенсорных волокон периферических нервов преимущественно аксонального характера выраженной степени в форме значительного уменьшения амплитуды М-отвста и незначительного снижения СПИ (рис. 26).

Установлен диагноз узелковый полиартрит, III ст. активности, острое течение с поражением ПНС (множественная мононевропатия и полиневропатия), сердца, почек (нефропатия, симптоматическая артериальная гипертензия), абдоминальный болевой синдром. Хроническая язва луковицы 12-пёрстной кишки в стадии обострения. Рубцово-язвенная деформация луковицы 12-пёрстной кишки. Эрозивный гастробульбит. Хронический гепатит В и С. Переведен в ревматологическое отделение, где проведено лечение КС (60 мг/кг/сут), с последующим снижением дозы в течение 6 мес. со значительным улучшением. Катамнез в течение 8 лет: чувствует себя здоровым, жалоб нет. АД 130/80 мм рт. ст. В неврологическом статусе отмечается только снижение ахилловых рефлексов.

Литература

1. Болезни нервной системы / Под ред. Н. Н. Яхно. - М.: Медицина, 2005, - Т. 2. - С. 352-353.
2. Пизова Н. В. Узелковый полиартериит и цереброваскулярные расстройства // Журн. невропатологии и психиатрии. - 2005. - № 3. - С. 66-67.
3. Пономарев В. В., Ходулен В, И. Неврологические проявления узелкового полиартериита / Акт. проблемы неврологии и нейрохирургии: Сб. науч. тр. / Под ред. А. Ф. Смеяновича, И. П. Антонова. - Минск, 2004. - Вып. 5. - С. 119-127.
4. Comite G., Sabbadini M. Neurological involvement in rheumatological diseases // Neurol. Sci. - 2005. - Vol. 26. - P. 9-14.
5. Diagnostic Criteria in Neurology / Ed. A. J. Lerner. - New York: Humana Press, 2006. - P. 133.
6. Pathology / Ed. E. Rubin, J. Farber. - Philadelphia: Lippincott. - 1994. - P. 487-488.
7. Stroke in Children and Young Adults / Ed. J. Billes. - Stuttgart: Elsevier, 2009. - P. 125-135.

1.2.9. Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета (ББ, М35.2 по МКБ-10) - системный васкулит с поражением слизистой полости рта, половых органов, глаз, кожи, внутренних органов и нервной системы [1-4]. Заболевание впервые описано турецким дерматологом Нилуси Бехсет в 1937 г. ББ распространена по всему миру, но чаще встречается в странах древнего шелкового пути, к которым относятся Япония, Китай, Средиземноморье, Турция, Ближний Восток [7]. В Турции ежегодно регистрируется до 190 новых случаев на 100 тыс. населения. Данная патология преобладает у мужчин в возрасте 20-40 лет [3]. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 3:1. Заболевание носит спорадический характер, хотя описаны семейные случаи болезни [5].

Этиология ББ не уточнена. Фактором риска развития ! заболевания является принадлежность пациентов к коренным этническим группам стран древнего шелкового пути, что указывает на его генетическую предрасположенность.

Обнаружена корреляция между частотой ББ и употреблением большого количества грецких орехов [2]. В патогенезе заболевания доказана роль аутоиммунных нарушений. Установлена повышенная продукция провоспалительных цитокинов, активация нейтрофилов с их избыточной экспрессией мембранами молекул адгезии и выработка широкого спектра органоспецифических аутоантител, в том числе АТ к клеткам слизистых оболочек [1]. Выявлена ассоциация антигена HLA - В5 с геном, контролирующим синтез фактора некроза опухоли-альфа, который обнаруживается у 62-80 % больных с ББ и считается генетическим маркером заболевания [7]. В патологический процесс при ББ вовлекаются артерии и вены различного калибра. В пораженных мелких артериях, артериолах, капиллярах и венах наблюдаются мононуклеарная периваскулярная инфильтрация, набухание эндотелиальных клеток с частичной облитерацией просвета сосудов [3]. В артериях среднего и крупного диаметра преобладают явления фибринозного некроза, тромбоза, образования аневризм и геморрагии сосудистой стенки.

Первым и облигатным клиническим проявлением ББ является афтозный стоматит (у 99 % больных) в форме множественных болезненных язв, локализованных на слизистой оболочке щек, губ, языка, заживающих без рубцов. Другими основными признаками ББ являются язвы на наружных половых органах (79,4 %), поражение кожи в форме узловой эритемы, фолликулита (60 %) и глаз - иридоциклиты, передние, реже задние увеиты, хореоретиниты у 76 % больных [2]. Достаточно специфичным для ББ считается положительный тест на петтергию, который проявляется образованием гнойной пустулы на месте укола стерильной иглой либо инъекции любого лекарственного препарата [4]. Причины указанных проявлений связаны с некротическим васкулитом. Значительно реже в патологический процесс при ББ вовлекаются крупные суставы (артралгии, артриты), сосуды различной локализации

(тромбофлебиты подкожных или глубоких вен, аневризмы крупных артерий), внутренние органы (желудочно-кишечный тракт, сердце, легкие, почки), которые служат дополнительными диагностическими признаками [3].

Неврологические нарушения при ББ развиваются у 5-30 % больных через несколько месяцев или лет после начала системных расстройств, но реже могут предшествовать им или развиваться одновременно [6]. Выделяют два основных типа повреждения ЦНС при ББ. Первый тип проявляется очаговым или многоочаговым паренхиматозным повреждением головного мозга, в основе которого лежит асептический дессиминированный менингоэнцефалит (80 % случаев), связанный с васкулитом мелких сосудов [4, 8]. Клинические проявления в 2/3 случаев возникают остро в форме двигательных нарушений (геми- или тетрапарез), психоэмоциональных расстройств (депрессия либо повышенная возбудимость, снижение памяти), нарушения функции тазовых органов. В остром периоде часто отмечаются головная боль и повышение температуры. Менингеальные симптомы при ББ не характерны и встречаются, по данным различных авторов, только у 10-40 % больных [1, 13]. Выделяют 3 основных варианта течения паренхиматозного типа ББ: 1) рецидивирующее в виде повторных обострений (40 %); 2) вторично-прогрессирующее течение после одного или нескольких обострений (30 %); 3) первично-прогрессирующее течение (10 %). У остальных больных (20 %) симптомы паренхиматозного повреждения мозга протекают субклинически и выявляются только при тщательном неврологическом осмотре или проведении нейровизуализации [1].

Второй тип связан с вторичным сосудистым непаренхиматозным повреждением мозга (ангио-Бехчет). Он встречается в 20 % случаев в форме тромбозов сагиттальных или поперечных венозных синусов. В этих случаях ББ клинически проявляется псевдоопухолевым течением в виде сильной головной боли, рвоты, эпилептических припадков, глазодвигательных нарушений, застоя на глазном дне. Описаны еди-

нические случаи сочетания паренхиматозного поражения || ангио-Бехчета [8]. Редко встречаются случаи ангио-Бехчета с поражением крупных церебральных артерий в виде диссекции или аневризмы. В качестве редких неврологических нарушений при ББ в литературе описаны гемихорея, дистопия, межъядерная офтальмоплегия, мозжечковый синдром, шилептические припадки, мигрень без ауры, поражение спинного мозга, сенсорная полиневропатия, изолированные поражения отдельных черепно-мозговых нервов [5,6].

Диагностика заболевания основана на критериях, предложенных международной исследовательской группой по изучению ББ [5]. Диагноз заболевания считается достоверным при наличии афтозного стоматита в сочетании с двумя основными признаками, к которым относят язвы на полых органах, поражение глаз и кожи, либо одного основного и двух дополнительных признаков в виде поражения нервной системы, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, эпидидимит либо семейного анамнеза ББ [3]. Лабораторные признаки ББ неспецифичны и включают повышение СОЭ, появление С-реактивного белка, анемию, и гипергаммаглобулинемию. Диагностика неврологических проявлений ББ основывается на выявлении в ЦСЖ лимфоцитарного плеоцитоза и методах нейровизуализации. Среди последних предпочтение отдается МРТ головного мозга, которая у 70 % больных позволяет выявить множественные в T_{2w} режиме очаги повышенной плотности с их типичной локализацией в стволе, базальных ганглиях или диэнцефальной области [4]. Для поздней стадии ББ считается характерным расширение III желудочка и субарахноидальных пространств на основании мозга. При подозрении на непаренхиматозный тип ББ оправдано проведение МРТ и режиме веносинусографии, при которой обнаруживают отсутствие кровотока в пораженном синусе и его ускорение в интактных венах и синусах [1].

Дифференциальный диагноз ББ проводят с изолированным афтозным стоматитом; рецидивирующим оральным

и генитальным герпесом; синдромом Рейтера; другими системными васкулитами. ББ с неврологическими проявлениями необходимо дифференцировать с вирусным (чаще герпетическим) менингоэнцефалитом, РС, инфарктом мозга в молодом возрасте. Для вирусного менингоэнцефалита характерны общемозговые и менингеальные симптомы и локализация очагов при МРТ головного мозга в сером веществе больших полушарий с типичной локализацией в височных долях. РС чаще подвержены женщины, клинические проявления всегда затрагивают несколько сфер (оптическую, пирамидную, мозжечковую), в ЦСЖ присутствуют олигоклональные антитела, а при МРТ очаги располагаются в перивентрикулярных или субкортикальных зонах мозга.

Лечение ББ заключается в проведении иммуносупрессивной терапии. В литературе отсутствуют четкие рекомендации по их назначению. По данным большинства авторов, при обострениях показана пульс-терапия метилпреднизолоном (2,5-5 г/курс) с последующим поддерживающим длительным приемом преднизолона (20-30 мг/сут) [1, 3]. При отсутствии эффекта в ряде случаев оправдано сочетание КС с азатиоприном и антикоагулянтами непрямого действия (варфарин 2,5-5 мг/сут), для предотвращения венозного тромбоза [4]. Описан позитивный опыт сочетания интерферона-альфа-1в (подкожно ежедневно), колхицина (1,5 мг) и бензилпенициллина (1,2 млн внутримышечно каждые 3 недели) в течение 6 месяцев, что позволяет предотвратить обострение заболевания [7].

В качестве примера сложности диагностики и особенностей течения ББ приводим наблюдение.

Больной Б., в возрасте 38 лет отметил периодические головные боли без видимой причины, общую слабость, повышенную утомляемость, непостоянный субфебрилитет, болезненные язвы в ротовой полости. Лечился у стоматолога по поводу афтозного стоматита без стойкого улучшения. Спустя 6 месяцев на этом фоне остро развилась слабость в правых конечностях. ЦСЖ: белок 0,23 г/л, цитоз 186-Ю⁶ клеток/л (100 % лимфоциты). МРТ головного мозга: два очага повышенной плотности в T_{9w} режиме в области ствола и моста

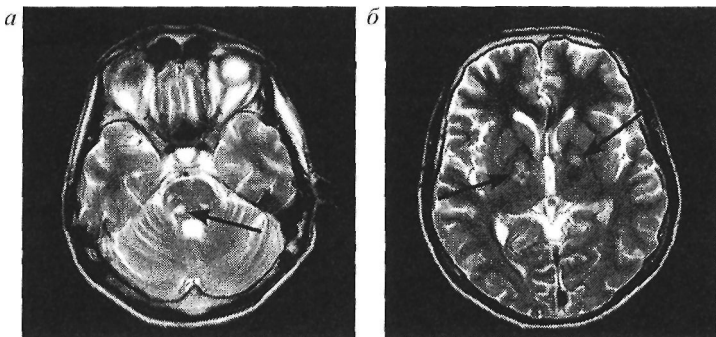


Рис. 27. МРТ головного мозга больного Б., 38 лет, с диагнозом ББ; мелкие очаги повышенной плотности в T_{2w} режиме в стволе, мосту (а) и базальных ганглиях (б)

8 x 10 мм и 6 x 12 мм в диаметре. Диагностирован вирусный менингоэнцефалит. Получал противовирусную, противовоспалительную, вазоактивную терапию, преднизолон коротким курсом в дозе 30 мг/сут. Состояние улучшилось, восстановилась сила в конечностях, нормализовалась температура тела. Спустя 4 месяца внезапно ослабели левые конечности, перестал самостоятельно ходить, нарушились речь и глотание. При повторном лечении по поводу рецидивирующего вирусного менингоэнцефалита в ЦСЖ выявлены цитоз 3840-Ю⁶ клеток/л (100 % лимфоциты) и белок 0,3 г/л. МРТ головного мозга: новые очаги повышенной плотности в стволе и мосту от 5 до 15 мм в диаметре. Проведена аналогичная терапия с умеренным и нестойким улучшением: возросла сила в левой руке, ноге, лучше стал говорить и глотать, появилась возможность к самообслуживанию. После выписки вновь narosла слабость в левых конечностях, усугубились нарушения речи, присоединились мелкие гнойнички в местах внутримышечных и внутривенных инъекций, язвы на половых органах (в области мошонки), сохранялись явления афтозного стоматита и постоянный субфебрилитет, язва луковицы 12-перстной кишки (при фиброгастроскопии). В неврологическом статусе определялся умеренный пирамидный гемипарез слева и легкий бульбарный синдром, менингеальных знаков не было. ЦСЖ: белок 0,5 г/л, цитоз 171-Ю⁶ клеток/л (100 % лимфоциты). МРТ головного мозга: мелкие очаги повышенной плотности в T_{2w} режиме в стволе, мосту (рис. 27, а) и базальных ганглиях (рис. 27, б). Выявлены повышенный титр АТ к волчаночному антикоагулянту и антикардиолипидовые АТ. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим введением преднизолона 30 мг/сут внутримышечно (в связи с язвенным анамнезом). Затем переведен

на прием медрола (8 мг/сут) в сочетании с азатиоприном (50 мг/сут) и варфарином (2,5 мг/сут). На этом фоне отмечена стабилизация состояния.

Таким образом, у больного в возрасте 38 лет появились системные воспалительные явления слизистых рта, половых органов, кожи и неспецифический интоксикационный синдром. Спустя 6 месяцев на этом фоне присоединились пирамидные, бульбарные нарушения, лимфоцитарный плеоцитоз в ЦСЖ и многоочаговое поражение головного мозга, по данным МРТ, что указывало на воспалительный процесс в веществе мозга. Диагностирована ББ с меингопаренхиматозным типом поражения ЦНС. Особенностью менингоэнцефалита в этом случае были рецидивирующий и асептический характер, преобладание очаговых нарушений (с преимущественной локализацией в области ствола) над общемозговыми, а также отсутствие менингеального синдрома. Стабилизация состояния достигнута комбинированной терапией кортикостероидов, иммунодепрессантов и не-прямых антикоагулянтов.

Прогноз при ББ с неврологическими проявлениями определяется изменением в ЦСЖ, поражением ствола мозга, наличием более 2 обострений, выраженной неврологической или психотической симптоматикой, обострением заболевания при снижении дозы КС, первичным или вторичным прогрессирующим течением [1]. Летальность при ББ, по данным различных авторов, составляет 3-11 % [3, 7]. Причинами смерти являются как неврологические, так и соматические нарушения, такие как разрывы аневризм или перфорация язв кишечника.

Литература

1. *Алекберова З. С., Голоева Р. Г., Елонаков А. В.* Неврологические проявления болезни Бехчета // Науч.-практ. ревматол. 2007. - № 3. - С. 109-113.
2. *Мавров И. И.* Половые болезни. - М., 2002.
3. *Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина П. Л.* II Васкулиты и васкулопатии. -Ярославль, 1999. - С. 432-446.

4. Пономарев В. В., Кружаева З. А. Болезнь Бехчета с неврологическими проявлениями: подходы к диагностике и терапии // Мед. новости. - 2005. - № Ю. - С. 65-68.

5. Houman M. K, Hamzaoui-B'Chir S., Ben Ghorbell. Neurological manifestation of Behcet's disease: analysis of a series of 27 patients // Rev. Med. Inrtrne. - 2002. - Vol. 23. - № 7. - P. 592-606.

6. Kate N., Agaoghi J., Icen M. The scope of neurological involvement in Behcet's disease // Eur. J. Neur. - 2008. - № 15 (Suppl. 3). - P. 212.

7. Neurology and Medicine / Ed. R. Hughes, G. Perkin. - London: BMJ Publishing Group, 2002. - P. 316-318.

8. Siva A., Altintas A., Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system // Curr. Opin. Neurol. - 2004. - Vol. 17. - № 3. - P. 347-357.

1.2.10. Грануломатоз Вегенера

Грануломатоз Вегенера (ГВ, риногенный ангиит, М31.3 по МКБ-10) - мультисистемный гранулематозный некротический васкулит с поражением артерий малого и среднего диаметра [8]. Впервые описан немецким патоморфологом Ф. Wegener в 1939 г. в виде классической триады: васкулит верхних дыхательных путей, системный васкулит и локальный гломерулонефрит. Заболевание встречается редко, его распространенность колеблется от 0,4 до 3 случаев на 100 тыс. населения. Страдают лица любого возраста, в равной степени мужчины и женщины с максимальным числом случаев болезни в возрасте 40-60 лет [4]. Выделяют 3 формы ГВ: локальная, ограниченная и генерализованная. Локальная форма (в 36 %) предполагает изолированное поражение верхних дыхательных путей, органа зрения или слуха. Под ограниченной формой (12 %) понимают поражение легких с наличием или отсутствием патологии ЛОР-органов, зрения, слуха и др. Генерализованной формой (52 %) называют проявления болезни, при которой развивается гломерулонефрит, поражения верхних и нижних дыхательных путей, почек, нервной системы и др. [2].

Патогенез ГВ связан с гранулематозным воспалением всех трех оболочек стенки мелких и средних артерий

различных органов и систем. Преобладает гуморальный механизм заболевания, связанный с образованием большого количества антинейтрофильных цитоплазматических антител (с-ANCA), которые специфичны у 90 % больных на развитой стадии ГВ [6]. АТ направлены против ферментов первичных гранул нейтрофилов: протеиназы-3, миелопероксидазы и ВР1 (мембранный белок, связывающий эндотоксины). Гиперпродукция с-ANCA коррелирует с активностью болезни. Предполагается, что эти АТ активируют циркулирующие нейтрофилы к воспалительному поражению органа-мишени, которым для ГВ являются мелкие артерии и артериолы. Клеточный механизм также играет важную роль, что подтверждается преобладанием в гранулемах Т-лимфоцитов и макрофагов. Существует гипотеза, согласно которой образование гранулем является проявлением Т-клеточной гиперчувствительности, которая индуцирована вирусной или бактериальной инфекцией [1]. Имеются данные о повышении активности эндотелиальных клеток и провоспалительных цитокинов, свидетельствующие о хроническом характере процесса при этой болезни. Мультисистемный характер поражения при ГВ связан с тремя основными механизмами: 1) компрессией гранулемы прилегающих к ней структур; 2) прорастание гранулемы в другие органы; 3) ишемия тканей с их последующим некрозом за счет феномена «обкрадывания», вследствие стеноза питающей артерии [8].

Клинические проявления ГВ полиморфны и чаще связаны с поражением нескольких органов. Начало заболевания подострое или хроническое после перенесенных острых инфекций, переохлаждения, травм, гиперинсоляций, вакцинаций или беременности. Клинические проявления ГВ представлены в табл. 13.

Клинические проявления ГВ проходят две стадии. На первой стадии, продолжающейся 1-2 месяца, у 35-50 % больных на фоне общеинфекционных проявлений (повышение температуры, потеря в весе) наблюдается изолированная

Т а б л и ц а 13. Клинические проявления ГВ [1, 5]

Признак	Частота в процентах
Общеинфекционные проявления:	
лихорадка	50 %
похудание	35 %
Поражение ЛОР-органов	90-100 %
Поражение легких	64-72 %
Поражение почек	36-61 %
Поражение глаз	24-53 %
Поражение кожи, мышц, суставов	20-53 %
Поражение желудочно-кишечного тракта	33 %
Поражение нервной системы	7-14%

патология верхних дыхательных путей. У больных отмечаются затрудненное носовое дыхание, упорный насморк, боли в области придаточных пазух, носовые кровотечения из эрозированных сосудов, атрофия слизистых оболочек. У части пациентов за счет некроза костно-хрящевого скелета развиваются перфорация носовой перегородки и характерная «седловидная» деформация спинки носа, приводящая к тяжелому косметическому дефекту лица [4].

На второй стадии через несколько месяцев или лет язвенно-некротический процесс распространяется по ходу дыхательных путей на гортань, трахеи, бронхи, паренхиму легких, слизистые оболочки полости рта, глаза, ушей и другие органы. У 64-72 % больных отмечаются пневмониты в виде множественной двусторонней инфильтрации легких с наклонностью к распаду, плевриты, возможны легочные кровотечения или пневмоторакс [3]. Достаточно часто наблюдаются поражение глаз (конъюнктивит, склерит, язвы роговицы, грануломатозное воспаление ретробульбарной клетчатки), ушей (средний отит, снижение слуха) и почек (альбуминурия, гематурия, пиурия). Особенностью поражения мочевыводящей системы при ГВ является быстро развивающаяся уремия с формированием острой почечной недостаточности за счет некроза петель клубочков [2]. Реже в патологический процесс вовлекаются кожа (геморрагическая

сыпь), мышцы (миалгия), суставы (артралгия) и желудочно-кишечный тракт (кишечные кровотечения, непроходимость, перитонит). Течение болезни прогрессирующее или ремиттирующее у 50 % больных. Рецидивы чаще возникают в течение первых двух лет с вовлечением ранее интактных органов или систем.

Поражение нервной системы относится к числу атипичных проявлений ГВ и встречается при генерализованной форме болезни в 7-14 % случаев. Спектр неврологических синдромов при ГВ представлен в табл. 14.

Т а б л и ц а 14. Поражение нервной системы при ГВ [1, 5]

Признак	Частота & процентах
Дистальная симметричная полиневропатия	53 %
Множественная мононевропатия	42 %
Краниальная невропатия	21 %
Эпилептические припадки	10 %
Асептический менингит	5 %
Тромбоз кавернозного синуса	5 %
Инсульт (ишемический или геморрагический)	13 %

Как следует из табл. 14, среди неврологических проявлений ГВ преобладает поражение ПНС, которое обычно развивается на фоне других соматических признаков заболевания, крайне редко опережает их или встречается изолированно без общеинфекционной и ЛОР-патологии [8]. Неврологические синдромы при ГВ лишены специфичности. Чаще других встречаются дистальная симметричная сенсорная ПШГ (в 53 %) и множественная мононевропатия (в 42 %) в виде изолированного асимметричного поражения отдельных двигательных и (или) сенсорных нервов конечностей [6]. Краниальная невропатия характеризуется преимущественным поражением черепных нервов, проходящих через верхнюю глазничную щель (III, IV, VI и I ветви V пары) в различных сочетаниях, что связано с формированием гранулем, аутоиммунным воспалением наружной стенки кавернозного синуса и периаартериитом супраклиноидного отдела внутрен-

ней сонной артерии [1]. Клинически эта патология проявляется болями в орбите, диплопией, нарушением движения глазного яблока, анизокорией, экзофтальмом и хемозом, выраженным в разной степени. Значительно реже в процесс вовлекается зрительный нерв вследствие прорастания гранулемы из придаточных пазух в орбиту. В единичных случаях при ГВ поражается ЦНС в форме генерализованных тонико-клонических приступов, асептического лимфоцитарного менингита, тромбоза кавернозного синуса, лакунарного инфаркта мозга, внутримозгового или субарахноидального кровоизлияния [8].

Диагностика ГВ с неврологическими проявлениями основана на критериях Американской ревматологической коллегии, которые были приняты в 1990 г. [5]. Они включают в себя наличие признаков воспаления слизистой носа или рта с гнойными кровотокающими выделениями из носа; язвы в полости рта; рентгенологические изменения в легких (узлы, инфильтраты или полости); патология в моче (микрогематурия или цилиндрурия); результаты биопсии, указывающие на наличие гранулематозных инфильтратов в стенках артерий или периваскулярно и истончение интимы. Диагностическую значимость имеют лабораторные исследования: общие анализы крови (лейкоцитоз, повышение СОЭ, снижение гемоглобина), биохимические анализы (С-реактивный белок, увеличение сиаловых кислот, диспротеинемия). Специфичным признаком ГВ является высокий титр антител к ANCA в сыворотке крови, определяемый методом иммунофлюоресцентной микроскопии [1]. Спектр способов инструментальной диагностики ГВ индивидуален для каждого больного с ГВ и определяется ведущим клиническим синдромом. Достаточно специфичны для этого заболевания результаты МРТ головного мозга, которые выявляют диффузное линейное или фокальное утолщение твердой мозговой оболочки, накапливающее контраст, а также утолщение слизистых оболочек орбиты, носа, придаточных пазух [7].

Дифференциальный диагноз ГВ проводят с другими первичными и вторичными васкулитами (узелковым полиартериитом, синдромом Черджа-Стросс, болезнь Кавасаки и др.); саркоидозом; канцероматозом; синдромом Толоза-Ханта (болезненной офтальмоплегией). Отличие последней формы значительно затруднено, так как ряд исследователей полагают, что синдром Толоза-Ханта является локальной формой ГВ [1].

В лечении ГВ с патогенетической целью назначают циклофосфан в виде пульс-терапии (1000 мг внутривенно 3-5 инфузий), затем по 200 мг внутримышечно 10-20 дней часто в сочетании с преднизолоном (0,5-1 мг/кг) [2, 6]. Среди других иммуносупрессантов используют метотрексат, микофенолата мофетил, колхицин или циклоспорин А [3]. В рефрактерных к данной терапии случаях либо при рецидивирующем течении ГВ назначают ВВИГ или ритуксимаб [8]. Лечение неврологических нарушений ГВ проводят симптоматически и (или) в рамках основной терапии.

Прогноз при ГВ без лечения неблагоприятный, со средней продолжительностью жизни 5 месяцев. Лучший исход отмечен при локальной форме ГВ, отличающейся мягким клиническим течением и меньшей частотой рецидивов. При генерализованной и локальной форме худший прогноз имеют мужчины, лица с повышением СОЭ > 40 мм/ч, маркерами тяжелого поражения почек (протеинурия > 1 г/л), легочных кровотечений, поражении желудочно-кишечного тракта и нервной системы [2].

Литература

1. Дамулин И. В., Локшина А. Б., Артемьев Д. В. Синдром болевой офтальмоплегии, обусловленный гранулематозом Вегенера // Невр. журн. - 2002. - № 5. - С. 29-35.
2. Клименко С, Кривошеев О, Гранулематоз Вегенера на современном этапе: варианты течения, прогноз // Врач. - 2005. № 12. - С. 39-41.
3. Комаров В. Г. Клинические варианты гранулематоза Вегенера // Клин. медицина. - 2001. - № 2. - С. 66-68.

4. Оториноларингология // Под. ред. В. И. Бабняк, М. И. Говоруна, Я. А. Накатис. - СПб., 2009. - С. 217-219.

5. *Bonavida G., Bozzolo E., Bianchi S.* Wegener's granulomatosis: an analysis of 50 patients // *Reumatismo*. - 2005. - Vol. 57. - № 3. - P. 187-192.

6. *Clinical cases in neurology* / Ed. A. Schapira, L. Rowland. - Oxford: Butterworth - Heinemann Linacre House, 2001. - P. 1-8.

7. *Murphy J., Gomez-Anson B., Gillard J.* Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges // *Radiology*. - 1999. - Vol. 213. - № 3. - P. 794-799.

8. *Seror R., Mahr A., Ramanoelina J.* Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis // *Medicine (Baltimore)*. - 2006. - Vol. 85. - № 1. - P. 54-65.

АУТОИММУННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ОПРЕДЕЛЕННЫМ ТРИГГЕРОМ

2.1. Заболевания с инфекционным триггером

В настоящее время выделена группа А3, при которых инфекционный агент помимо прямой воспалительной реакции способен вызывать поражение различных отделов ЦНС и ПНС за счет включения в патологический процесс аутоиммунных реакций. При этом возбудитель играет роль триггера, запуская механизм молекулярной мимикрии. К числу таких болезней относятся хорея Сиденгама, поскампилобактерный синдром Гийена-Барре, ПАНДАС (педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией). При других постинфекционных заболеваниях, таких как хронический нейроборрелиоз, постполио-синдром, ВИЧ-поражении нервной системы причины формирования аутоиммунных реакций пока не установлены, однако эти нарушения способны усугублять течение основной патологии, и даже влиять на ее прогноз.

2.1.1. Хорея Сиденгама

Хорея Сиденгама (ХС, пляска Святого Витуса, малая хорея, ревматическая хорея, 1011, по МКБ-10) - двигательное расстройство с преимущественным поражением детей и подростков, встречается чаще у девочек. Впервые описано Thomas Sydenham в 1686 г. [7]. Позднее в 1831 г. Р. Bright доказал связь ХС и ревматической лихорадки, вызванной

А-бета-гемолитическим стрептококком. В настоящее время хорея является одним из нескольких «больших» диагностических критериев ревматической лихорадки [1]. Частота ХС в популяции составляет 0,2-0,8 случая на 100 тыс. населения. Благодаря комплексному противоревматическому лечению и активным профилактическим мероприятиям к 1970 г. его встречаемость в США и странах Западной Европы резко сократилась [6]. Однако с конца XX в. во всех странах мира вновь стали регистрироваться случаи ХС не только у детей, но и у взрослых. Вероятно, это связано с изменением патогенных свойств отдельных штаммов стрептококка и влиянием ряда неинфекционных факторов, таких как ухудшение экологии, нерациональное питание и др. [7].

Современная концепция патогенеза ХС заключается в том, что стрептококковая инфекция, являясь триггером аутоиммунных реакций, приводит к широкому спектру клинических проявлений [2, 5]. Наиболее распространена теория молекулярной мимикрии, когда поверхностные антигены (М-протеины) некоторых штаммов А-бета-гемолитического стрептококка (M_5 , M_6 , M_9) оказываются сходными по антигенным свойствам с нейронами базальных ганглиев. В результате перекрестной иммунной реакции пораженными оказываются хвостатое ядро, бледный шар и скорлупа [1]. АТ к данным структурам обнаруживаются у 46 % больных с ХС и только у 4 % здоровых лиц [6]. Другие штаммы стрептококка (В, D) тропностью к нервной системе не обладают и обычно поражают сердце, суставы, кожу, почки [7]. Согласно другой гипотезе стрептококковая инфекция провоцирует гиперпродукцию АТ и нарушает метаболизм внутриклеточных нейрональных антигенов, что приводит к дефекту их распознавания иммунной системой [1]. Существует предположение, что стрептококк, являясь для ХС суперантигеном, индуцирует воспалительную реакцию, активирует аутореактивные Т-лимфоциты, высвобождает избыточное количество провоспалительных цитокинов, нарушает

проницаемость гематоэнцефалического барьера [5]. Члены некоторых семей имеют повышенный риск развития ХС. Факт генетической предрасположенности к данной патологии подтверждает наличие моноклональных антител D8/17 к системе HLA на поверхности В-лимфоцитов, обнаруживаемых у родственников больных с ХС [6]. В патогенезе ХС играют роль гормональные факторы, о чем свидетельствует значительное преобладание среди заболевших девочек пубертатного возраста. Этот факт объясняется защитной способностью эстрогенов, повышающих чувствительность постсинаптических дофаминовых рецепторов в стриатуме [6].

Клинические проявления ХС обычно развиваются остро или подостро спустя 4-8 недель после перенесенного стрептококкового фарингита [7]. Возраст начала заболевания колеблется от 5 до 15 лет, чаще (в 70 %) страдают девочки. Клиническая картина болезни полиморфна за счет сочетания неврологических, психических и соматических нарушений, которые встречаются в различных сочетаниях. Основным неврологическим синдромом ХС являются непроизвольные, нерегулярные, быстрые, отрывистые движения высокой амплитуды в мышцах лица (гримасы, причмокивание), шеи, туловища (парадоксальное дыхание), преимущественно проксимальных отделов конечностей [1, 4-5]. Хореические движения у 20-30 % больных носят асимметричный характер и колеблются от легких до резко выраженных [6]. В типичных случаях ХС гиперкинезы переходят из одной части тела в другую и могут резко усиливаться при любом произвольном движении. В редких случаях в процесс вовлекаются множественные мышечные группы вплоть до «хореической бури» с невозможностью ходьбы, самообслуживания и формированием «паралитической хореи» [2]. Характерным для ХС считается значительное снижение мышечного тонуса с гипермобильностью суставов конечностей. Другие неврологические симптомы заболевания включают мышечную слабость, нарушение речи (брадилалия, дизартрия), гиперметрию при выполнении ко-

ординаторных проб, угнетение сухожильно-периостальных рефлексов. Описаны моторные и вокальные тики, окулогирные кризы [7].

Психические нарушения достаточно специфичны для ХС и объединяют обсессивно-компульсивные расстройства, синдром дефицита внимания, снижение настроения, эмоциональную лабильность, повышенную тревожность [5]. Обсессии (навязчивые мысли) и компульсии (навязчивые действия) часто встречаются при ХС. Преобладают нарушения, связанные с мнимым загрязнением или заражением, что приводит больных к частому мытью рук, тела, избеганию соприкосновения с «возможным» источником загрязнения (дверные ручки, выключатели), ограничиваются общение со сверстниками и выход на улицу [3]. В случаях преобладания психической патологии над неврологической диагностируют клинический фенотип ХС, который называется *PANDAS -pediatric autoimmune neuropsychiatry disorders associated with streptococcal infections* [7].

Соматические нарушения при ХС могут включать и другие главные признаки ревматической лихорадки: поражение сердца (до 84 %), полиартрит (30 %), узловую эритему и формирование подкожных узелков. По данным А. Kilic et al., среди кардиальных проявлений заболевания преобладает порок митрального клапана (в 35 %), при этом продолжительность ХС с кардитом не отличается достоверно от ХС без кардита [4].

Диагностика ХС основана на характерной клинической картине острой хореи, развившейся вслед за эпизодом стрептококкового фарингита и лабораторных данных. К числу малых диагностических признаков заболевания при исследовании крови относят лейкоцитоз, повышение СОЭ и появление С-реактивного белка [6]. Диагноз ХС подтверждают бактериоскопические исследования на рост из зева А-бета-гемолитического стрептококка, выявление в крови стрептококкового антигена, повышенный титр противострептококковых (анти-стрептолизина-0, анти-дезорибонуклеазы- В,

анти - гиалуронидазы) и анти-нейрональных АТ [7]. В алгоритм диагностики пациентов с ХС необходимо обязательно включать ЭКГ (удлинение интервала PR), УЗИ сердца и ЭЭГ [1]. В ряде случаев заболевания при проведении МРТ головного мозга можно обнаружить увеличение в объеме трех основных структур базальных ганглиев (хвостатого ядра, бледного шара и скорлупы), что косвенно подтверждает воспалительный характер процесса. В отличие от других нейродегенеративных заболеваний, при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) характерно повышение метаболизма нейронов базальных ганглиев вследствие увеличения перфузии глюкозы в области стриатума и его регресс под влиянием лечения [6].

Дифференциальный диагноз ХС проводят с другими видами хореи (волчаночно-ассоциированная хорея, доброкачественная семейная хорея, хорея беременных, хорея Гентингтона); антифосфолипидным синдромом; нейросифилисом; гипертиреозом; ригидно-аритмо-гиперкинетической формой гепатолентикулярной дегенерации; лекарственными дискинезиями на прием ДОФА-препаратов, нейролептиков, амфетамина и др. [2]. Хорея Гентингтона, как самая частая причина хореи, при раннем начале отличается от ХС преобладанием в клинической картине акинетико-ригидного синдрома и прогрессирующим снижением когнитивных функций.

Лечение ХС включает этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. При наличии клинических или лабораторных признаков ранее перенесенного стрептококкового фарингита показана антибактериальная терапия (пенициллин 1,5-4,5 млн ед/сут, амоксициллин, эритромицин или цефалоспорины) внутримышечно в течение 10 дней [11]. В последующем таким пациентам необходимо введение пролонгированных форм пенициллина (бициллин) 1 раз в 1-3 недели в течение 1-5 лет [6]. Применение нестероидных противовоспалительных средств (диклофенак, нимесил) или преднизолона (1 мг/кг веса/сут) показано только

в случаях ХС с лабораторными признаками (СОЭ, С-реактивный белок) активного воспалительного процесса [2]. В тяжелых случаях ХС эмпирически назначают ВВИГ или ПФ [7], с целью коррекции гиперкинезов препаратами первой линии считают вальпроевую кислоту (допакин, энкорат) и карбамазепины (зептол, финлепсин). При отсутствии эффекта от их приема назначают вторую линию препаратов, таких как пимозид или галоперидол [6].

Течение ХС у большинства больных относительно доброкачественное со спонтанным исчезновением симптомов от 9 мес. до 2 лет. У части пациентов развиваются рецидивы с интервалом 1-2 года или сохраняются легкие хореические гиперкинезы и невротические проявления.

Литература

1. *Левин О. С.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении малой хореи // Журн. невропатологии и психиатрии. - 2005. - № 5. - С. 72-75.

2. *Мальмберг С. А., Алексеева О. П., Петрухин А. С.* Псевдопаралитическая малая хорея // Неврол. журн. - 2001. - № 2. - С. 16-20.

3. Психиатрия / Под ред. А. Г. Гофмана. - М.: МЕДпрессинформ, 2006. - С. 283-285.

4. *KHs A., Unuvar E., Tatli B.* Neurologic and cardiac findings in children with Sydenham chorea // *Pediatr. Neuroi.* - 2007. - Vol. 36. - № 3. - P. 159-164.

5. *Kim S, W., Grant J., Kim S. I.* A possible association of recurrent streptococcal infections and acute onset of obsessive-compulsive disorder // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* - 2004. - Vol. 16. - № 3. - P. 252-260.

6. *Pavone P., TrifiJetti R.* Chorea of Sydenham / *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease.* - Berlin, 2009.

7. *Pons R.* Sydenham's Chorea, PANDAS, and Other Poststreptococcal Neurological Disorders / *Current Clinical Neurology: Movement Disorder Emergencies: Diagnosis and Treatment.* - Totowa, 2008.-P. 135-546.

2.1.2. Посткампилобактерный синдром Гийена-Барре

В исследованиях последних лет обсуждаются вопросы особенностей патогенеза и клинических проявлений кампилобактер-ассоциированных болезней, таких как реактивный артрит, синдром Рейтера и др. К их числу также относится посткампилобактерный СГБ, так как одной из его доказанных этиологических причин является воздействие *Campylobacter jejuni* [1-4]. Данный возбудитель поражает слизистую тонкого и толстого кишечника, являясь наиболее частой причиной энтерита и энтероколита [5]. Другие микроорганизмы, вызывающие диарею (сальмонеллы, шигеллы и др.), не приводят к развитию СГБ. Эта зоонозная инфекция распространена по всему миру, инфицируя каждый год 1 % населения в Западной Европе. Человек инфицируется *s. jejuni*, употребляя сырое куриное мясо [6]. Не все виды *s. jejuni* способны вызывать СГБ. Установлено, что таким свойством обладают только штаммы, несущие ген сиалилтрансферазы (*est* - II) и галактозы 4-эпимеразы (*gal* E), ответственные за биосинтез ганглиоподобных липоолигосахаридов [4, 8]. В литературе дискутируется вопрос: вызывают ли СГБ другие виды кампилобактерной инфекции включая *s. curvus*, *s. upsaliens* и *s. colli*? По мнению A. van Belkum et al., инвазия *s. colli* также сопровождается иммунной реакцией организма, но при этом она не является триггером СГБ [2], Такого же мнения придерживаются K. Funakoshi et al., полагающие, что *s. colli* может быть причиной СГБ только в случаях сочетания с *s. jejuni* [5].

СГБ является постинфекционным осложнением *s. jejuni* за счет последующих аутоиммунных реакций. Механизм развития заболевания связан с наличием перекрестных иммунологических реакций между липоолигосахаридами *s. jejuni* и ганглиозидами миелиновой оболочки периферических нервов [3, 5]. Наиболее часто страдает ганглиозид GM1, что считается специфичным для острой моторной ак-

сональной полиневропатии [2]. Эта форма патологии чаще встречается в Китае, но описана и в других странах Азии и Южной Америке [7]. Данные по частоте посткампилобактерного СГБ в Европе противоречивы. Так, в Великобритании среди пациентов терапевтического профиля, перенесших энтерит, вызванный *S. jejuni*, за последующие 2 месяца СГБ развился менее чем у 2 из 10 тыс. пациентов [1]. С другой стороны, по данным С. Ктагир, *S. jejuni* является причиной СГБ в трети всех случаев болезни [7]. По нашим данным острый энтерит в дебюте заболевания встретился только в 11,6 % всех случаев СГБ.

Клинические проявления посткампилобактерного СГБ начинаются с перенесенного энтерита, который продолжается несколько дней в виде частого жидкого стула, болей в животе, метеоризма, общей слабости и повышения температуры тела до фебрильных цифр. Спустя 7-14 дней после его окончания обычно появляются онемение, парестезии, либо боли в ногах и (или) пояснице. Затем быстро развивается нижний вялый пара- либо тетрапарез с атонией мышц конечностей, арефлексией и частым поражением лицевых (особенно типична *diplegia facialis*) либо каудальной группы черепных нервов. Формирование тазовых нарушений не характерно. Мы провели сопоставление неврологических симптомов у больных с посткампилобактерным СГБ по сравнению с группой больных с ОВДП при помощи непараметрического метода Манна-Уитни. Результаты приведены в табл. 15.

Таблица 15. Сравнительная оценка клинических симптомов при посткампилобактериом СГБ и ОВДП

Симптом	Посткампило- бактерный СГБ, n = 7	ОВДП n = 60	Достовер- ность
Соотношение муж.: жен.	1,3: 1	1,06: 1	>0,05
Возраст	51,7+/-8,8 л.	46,6 +/-2,0 л	>0,05
Черепные нервы	100%	23,3 %	< 0,05
Сила в руках проксимально	3,4+/-0,4	3,9+/-0,2	>0,05
Сила в руках дистально	3.1+/-0,6	3,7+/-0,2	>0,05

Симптом	Посткампилобактерный СГБ, n = 7	ОВДП	Достоверность
Сила в ногах проксимально	2,8 +/- 0,5	3,0 +/- 0,1	>0,05
Сила в ногах дистально	3,1 +/- 0,9	3,4 +/- 0,2	>0,05
Тетрапарез	100 %	80 %	>0,05
Поверхностная чувствительность	100 %	85 %	> 0,05
Глубокая чувствительность	0 %	35 %	<0,05
Боль	42,8 %	61,6 %	>0,05
Парестезии	42,8 %	35 %	>0,05
Болезненность нервных стволов	42,8 %	68,3 %	>0,05
Симптомы корешкового натяжения	42,8 %	63,3 %	>0,05
Дыхательные нарушения	14,2 %	5 %	>0,05

Примечание: сила в конечностях - в баллах по пятибалльной шкале, остальные показатели - в % к общему числу больных.

Как следует из табл. 15, в группе больных с посткампилобактерным СГБ преобладали мужчины среднего возраста. У всех пациентов имел место относительно симметричный, преимущественно проксимальный тетрапарез, преобладающий в ногах, и дистальный тип расстройства чувствительности в виде симптомов раздражения (гиперестезия, гиперпатия), либо выпадения (гипестезия). В равной степени отмечались болевой синдром в пораженных конечностях, парестезии, болезненность нервных стволов при пальпации и симптомы корешкового натяжения. Лишь в одном наблюдении (14,2 %) были дыхательные нарушения и проводилась ИВЛ. При сравнении неврологических симптомов в двух группах выявлена достоверная разница только в отношении вовлечения в процесс черепных нервов при посткампилобактерном СГБ (в 100 % случаев) и отсутствия у этих больных расстройств глубокой чувствительности. Полученные нами данные отчасти не совпадают с результатами исследования, доложенными С. Кгашр на V конгрессе Европейской Федерации Неврологических Сообществ в Копенгагене в 2000 г. По его данным, посткампилобактерный СГБ характеризуется чисто двигательными нарушениями, чаще дистального характера, дыхательными расстройствами

ми, редким поражением черепных нервов [7]. Возможно, это связано с малым числом наблюдений в нашем исследовании либо различными антигенными свойствами *s. jeuni*, отличными в Европейских и Азиатских странах.

Диагностика посткампилобактерного СГБ основана на анамнестических сведениях о перенесенном накануне энтерите, микробиологическом подтверждении *s. jeuni*, специфичной неврологической симптоматике, повышении в сыворотке крови анти-GMj, антител, результатах исследования ЦСЖ и проведении ЭНМГ. Следует обратить внимание на активный расспрос больных в отношении перенесенной накануне диареи, так как по нашему опыту пациенты неврологического профиля не склонны связывать развившееся у них заболевание с имевшим ранее место энтеритом. В табл. 16 представлены результаты исследований у больных с посткампилобактерным СГБ по отношению к результатам у группы больных с ОВДП при помощи непараметрического метода Манна-Уитни.

Таблица 16. Результаты параклинического обследования у больных с посткампилобактерным СГБ и ОВДП

Показатель	Посткампило- бактерный СГК, n=7	ОВДП n = 60	Досто- верность
Белок в ЦСЖ	0,7 +/-0,2 г/л	0,9 +/-0,1 г/л	>0,05
Цитоз в ЦСЖ	11,0 +/-3,4 клеток	8,3 +/-1,4 клеток	>0,05
Белково-клеточная диссоциация	66,6 %	60 %	>0,05
Аксональный тип: демиелинизирующий тип при ЭНМГ	1,5: 1	1 : 2,3	<0,05

Из табл. 16 следует, что для посткампилобактерного СГБ характерно умеренное повышение в ЦСЖ белка при нормальном клеточном составе. Белково-клеточная диссоциация обнаружена в 66,6 % случаев, что косвенно указывает на нарушение гематоэнцефалического барьера при данном заболевании. При проведении ЭНМГ выявлена достоверная разница по преобладанию аксонального типа

поражения периферических нервов (значительное снижение амплитуды М-ответа при нормальной или незначительно сниженной СПИ) над демиеликизирующим типом (выраженное снижение СПИ). Наши данные совпадают с результатами большинства исследователей о преимущественном повреждении аксональных цилиндров периферических нервов при относительной сохранности миелиновой оболочки при посткампилобактерном СГБ [1, 7].

Дифференциальный диагноз посткампилобактерного СГБ проводят с другими формами аутоиммунных полиневропатий (хроническая ВДП с острым началом, мультифокальной моторной невропатией, синдромом Миллера Фишера). Для мультифокальной моторной невропатии характерны вялые асимметричные парезы рук, быстрое развитие амиотрофий в кистях и специфичные изменения при ЭНМГ, которые характеризуются множественными блоками проведения вне мест типичной компрессии нервов. При синдроме Миллера Фишера наблюдают триаду симптомов: атаксию (сенситивную, мозжечковую или смешанную), офтальмоплегию и арефлексию, а также выявление в сыворотке крови анти-GQ 1b антител.

В лечении посткампилобактерного СГБ методами выбора могут рассматриваться ПФ с целевым объемом удаленной плазмы 120-140 мл/кг на курс или ВВИГ в дозе 2 г/кг веса на курс лечения [1].

Прогноз заболевания, особенно у лиц старше 60 лет, считается менее благоприятным по отношению к ОВДП в связи с частыми остаточными явлениями в виде двигательных и сенсорных нарушений.

Литература

1. Пирадов М. А, Супонева Н. А. Синдром Гийена-Барре: современное состояние проблемы /1 Национальная конференция с международным участием «Нейроинфекции». - М., 2008. - С. 99-101.
2. Belkum A., Jacobs B., Beek E. Can *Campylobacter coli* induce Guillain-Barre syndrome? // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 2008. - № 10. - Р. 15-20.

3. *Bereswill S., Kist M.* Recent developments in *Campylobacter* pathogenesis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* - 2003. - Vol. 16. - № 5. - P. 487-491.

4. *Clark C, Beeston A., Bryden L.* Phylogenetic relationships of *Campylobacter jejuni* based on *porA* sequences // *Can. J. Microbiol.* - 2007. - Vol. 53. - № 1. - P. 27-38.

5. *Funakoshi K., Koga M., Takahashi M.* *Campylobacter coli* enteritis and Guillain-Barre syndrome: no evidence of molecular mimicry and serological relationship // *J. Neurol. Sci.* - 2006. - Vol. 246. - № 1-2. - P. 163-168.

6. *Humphrey T., O'Brien S., Madsen M.* *Campylobacters* as zoonotic pathogens: a food production perspective // *Int. J. Food. Microbiol.* - 2007. - Vol. 117. - № 3. - P. 237-257.

7. *Krarup C.* Diagnosis of acute neuropathy. Teaching Course Peripheral neuropathies in 5th Congress of EFNS. - Copenhagen, 2000.

8. *Nawaz M., Wang R., Khan S.* Detection of *gale* gene by polymerase chain reaction in *Campylobacters* associated with Guillain-Barre syndrome // *Mol. Cell. Probes.* - 2003. - Vol. 17. - № 6. - P. 313-317.

2.1.3. Постполиомиелитический синдром

Постполиомиелитический синдром (ППС, постполио-синдром, хроническая спинальная постмиелнтическая амиотрофия) развивается у 20-60 % больных, ранее перенесших паралитическую форму острого полиомиелита (болезнь Гейне-Медина), возбудитель которого полиовирус избирательно поражает мотонейроны головного или спинного мозга [5, 8]. С середины XX в. в мире наблюдалась эпидемия этого заболевания. Однако благодаря внедрению профилактической вакцины Солка или Себина количество острых случаев полиомиелита в большинстве стран мира резко уменьшилось и в настоящее время составляет в странах Европы 5-8 случаев в год. Тем не менее полиомиелит остается актуальной инфекцией в странах третьего мира и в эндемических районах имеет даже тенденцию к распространению. ППС формируется спустя 20-40 лет после перенесенного острого полиомиелита [9]. Средний возраст начала этой патологии обычно составляет 35-57 лет, чаще

страдают мужчины (муж. : жен. = 1,5 : 1). В настоящее время в США насчитывается более 1 млн больных с ППС [1]. Вероятность развития заболевания выше при позднем начале, тяжести симптомов в острой фазе полиомиелита и скорости восстановления функции нервной системы.

Патогенез развития ППС остается неясным. Персистенция полиовирусной инфекции при этом заболевании исключена. К числу провоцирующих и инициирующих механизмов при данной патологии большинство исследователей относят иммунологические и метаболические нарушения у больных, прежде перенесших полиомиелит [1, 8, 9]. В литературе обсуждается роль иммунных нарушений у больных с ППС, связанных с изменением воспалительного ответа, что указывает на формирование аутоиммунных процессов при этом заболевании. В подтверждение этой гипотезы С. Fordyce et al. приводят данные о высоком уровне некоторых провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6 и лептин, по сравнению с контрольной группой здоровых. Авторами выявлена корреляция между уровнем фактора некроза опухоли-альфа и некоторыми клиническими симптомами ППС, такими как скелетно-мышечные боли [3].

Другим возможным механизмом развития ППС предполагается метаболический стресс, обусловленный старением, что приводит к вторичному повреждению нейронов, разрушению межсинаптических связей, денервации не только в спинном мозге, но и на уровне базальных ганглиев и ретикулярной активирующей системы [1]. Н. Gonzales et al, изучая ЦСЖ у 15 больных с ППС, обнаружили высокий уровень пяти определенных белков: гельсолина, хемопексина, пептидилглицина альфа-амино-монооксидазы, глутатион-синтетазы и каллекреина-6, которые отсутствовали в группе здоровых. По мнению авторов, появление этих протеинов может рассматриваться как биомаркер прогнозирования развития ППС [5].

Клинические проявления ППС проходят 4 стадии: 1) острый полиомиелит; 2) восстановительный период, продолжающийся 1-3 года; 3) период функциональной стабильности в течение 15-40 лет с остаточными явлениями в виде слабости и атрофии отдельных групп мышц, укорочения пораженных конечностей, контрактур суставов, деформации скелета, арефлексии и сохранения всех видов чувствительности; 4) период развития «новой» симптоматики [9]. На этой стадии усугубляются слабость и утомляемость не только пораженных, но и ранее интактных мышечных групп [8]. Прогрессируют мышечные атрофии, которые носят несимметричный и преимущественно проксимальный характер, при этом расстройств чувствительности не отмечается. Характерно присоединение стойких болей в мышцах и суставах, которые значительно ухудшают качество жизни у этих больных. По данным В. Stoellb et al., нелокализованный болевой синдром преобладает у 91 % больных среди всех проявлений ППС. По данным этих авторов, чаще встречаются боли в плечах, пояснице, бедрах, грудной клетке [7]. У части больных наблюдаются фасцикуляции, крампи и псевдогипертрофии пораженных мышц. Вовлечение в патологический процесс двигательных ядер ствола и ретикулярной формации сопровождается нарушениями глотания и дыхания, повышается риск апное во сне [8]. В 53 % случаев наблюдаются постоянное чувство физической усталости и эпизоды депрессии [9].

Диагностика ППС основана на характерной клинической картине, развившейся спустя несколько десятилетий после перенесенного острого паралитического полиомиелита и исключении других заболеваний с аналогичной неврологической симптоматикой. Диагноз ППС подтверждают результаты поверхностной ЭНМГ и игольчатой ЭМГ, которые выявляют признаки поражения мотонейрона. К ним относятся регистрация спонтанной активности в виде потенциалов фасцикуляций, увеличение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц. При произвольном

максимальном напряжении *мышцы* выявляется паттерн дискретной активности [2].

Дифференциальный диагноз ППС проводят с генерализованной формой амиотрофического бокового склероза, прогрессирующей спинальной амиотрофией Верднига-Гоффманна или Кугельберга-Веландера; эндемической болезнью Гуам (БАС, паркинс демендии), спорадическими случаями БАС с фронтотемпоральной деменцией. Для последнего заболевания характерен быстрый темп развития симптомов, смешанный характер двигательных нарушений в конечностях, частые атрофии и фасцикуляции мышц языка.

По мнению большинства исследователей, специфической терапии ППС не существует [1, 7-9]. Применение ВВИГ в стандартной дозе не принесло желаемых результатов. Хотя, по данным Н. Gonzales et al., в проведенном мультицентровом контролируемом исследовании после терапии ВВИГ у больных с ППС выявлено увеличение мышечной силы на 8,4 %, по сравнению с контролем, тем не менее другие признаки заболевания (качество жизни, показатели физической активности, качество сна, тест 6-минутной ходьбы) достоверно не изменились [4]. Попытки использования КС, амантадинов, пиридостигмина, АХЭП, модафинила, флуоксетина, амитриптилина также не принесли достоверного улучшения [1, 9]. В единичных исследованиях показана эффективность ламотриджина в дозе 50-100 мг/сут в отношении регресса болевого синдрома, болезненных судорог и повышенной мышечной утомляемости [6]. В связи с недостаточной эффективностью медикаментозной терапии в настоящее время основное место в терапии ППС занимают различные виды психо- и физиотерапии, занятия в бассейне с подогретой водой, дыхательные упражнения, контроль веса [9].

Течение ППС медленно прогрессирующее. Прогноз для жизни благоприятен, однако имеющиеся нарушения у части больных существенно ограничивают повседневную двигательную активность.

Литература

1. *Bartels M., Omura A.* Aging in polio // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* - 2005. - Vol. 16. - № 1. - P. 197-218.
2. *Drost G, Stegeman D., Schillings M.* Motor unit characteristics in healthy subjects and those with postpoliomyelitis syndrome: a high-density surface EMG study // *Muscle Nerve.* - 2004. - Vol. 30. - № 3. - P. 269-276.
3. *Fordyce C, Gagne D., Jalilif.* Elevated serum inflammatory markers in post-poliomyelitis syndrome // *J. Neurol. Sci.* - 2008. - Vol. 15. - № 271 (1-2). - P. 80-86.
4. *Gonzalez IL, Sunnerhagen K., Sjoberg I.* Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome // *Lancet Neurol.* - 2006. - Vol. 5. - № 6. - P. 493-500.
5. *Gonzalez #., Ottervald J., Nilsson K.* Identification of novel candidate protein biomarkers for the post-polio syndrome - implications for diagnosis, neurodegeneration and neuroinflammation // *J. Proteomics.* - 2009. - Vol. 30. - № 71 (6). - P. 670-681.
6. *On A., Oncu./., Uludag B.* Effects of lamotrigine on the symptoms and life qualities of patients with post-polio syndrome: a randomized, controlled study // *Neuro. Rehabilitation.* - 2005. - Vol. 20. - № 4. - P. 245-251.
7. *Stoelh B., Carter G., Abresch R.* Pain in persons with post-polio syndrome: frequency, intensity and impact // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* - 2008. - Vol. 89. - № 10. - P. 1933-1940.
8. *Trojan D., Cashman N.* Postpoliomyelitis syndrome // *Nerve.* - 2005. - Vol. 31. - № 1. - P. 6-19.
9. *Weber M., Schonknecht P., Pilz J.* Post-polio syndrome // *Der Nervenarzt.* - 2004. - Vol. 75. - № 4. - P. 347-353.

2.1.4. Нейроборрелиоз

Боррелиоз (болезнь Лайма, А69.2 по МКБ-10) - трансмиссивное инфекционное мультисистемное заболевание, вызываемое спирохетой *Borrelia burgdorferi*, которая открыта в 1982 г. американским микробиологом V. Burgdorfer. Заражение человека происходит после укуса иксодового клеща [8]. Страдают лица любого возраста и пола. Эта патология носит сезонный характер, преобладая весной и осенью. Ранее пик заболеваемости приходился на апрель

и октябрь, однако за последние годы, в связи с глобальным потеплением эти сроки сдвинулись на 2-3 недели. В Европе известны эндемические регионы с высокой частотой боррелиоза. К ним относятся страны Скандинавии, южная Германия, Австрия, Швейцария, северо-западный регион России и др. В Беларуси наибольшая частота случаев болезни (6-8 чел. на 100 тыс. населения) отмечена в Беловежской Пуще, в том числе Каменецком, Пружанском и Барановичском районах Брестской области [2]. Случаи боррелиоза с поражением любого отдела нервной системы называют нейроборрелиозом (НБ). Эта форма заболевания преобладает (60 %) среди всех клинических проявлений болезни, отличается стадийностью и склонностью к хроническому течению [1]. Обычно выделяют три стадии болезни: 1) локализованная инфекция (мигрирующая эритема); 2) диссеминированная инфекция (поражение суставов, внутренних органов и нервной системы); 3) персистирующая хроническая инфекция - поздний НБ, или *Post-Lyme Syndrome* [6].

Этиопатогенез заболевания на разных стадиях отличается. На первой и частично второй стадии основную этиологическую роль играет прямое воздействие *Borrelia burgdorferi*, которая непосредственно вызывает воспалительные изменения в различных органах и тканях организма, что сопровождается специфическими и неспецифическими изменениями в сыворотке крови и ЦСЖ. В третьей стадии НБ ведущая роль в поражении нервной системы принадлежит аутоиммунным механизмам с преимущественным нарушением гуморального ответа. На этом этапе болезни в ЦСЖ происходит интратекальный синтез антиборрелиозных моноклональных АТ, часть из которых оказываются схожими с миелином ЦНС. Вследствие перекрестной иммунной реакции антиген-антитело наблюдается распад миелина и вторичное аксональное поражение нервной системы по механизму «молекулярной мимикрии» [3].

Эти данные подтверждают результаты создания экспериментальной модели НБ на обезьянах, проведенные

А. Pacher et al. Учеными установлено, что при НБ у обезьян в ЦНС наблюдаются только легкие признаки воспаления, по отношению к выраженным воспалительным изменениям в скелетных и сердечной мышцах, хотя уровень спирохет в этих тканях не отличался. Эти данные позволили авторам доказать, что НБ является текущей инфекцией, при этом воздействие *Borrelia burgdorferi* является необходимым, но не обязательным условием для сохранения патологических изменений в нервной системе [4]. Установлено, что хронизации инфекции у больных с НБ способствует повышенный синтез в крови и ЦСЖ провоспалительных цитокинов, таких как интерферон-гамма, интерлейкин-6, 12 и 15. По мнению S. Pancewich et al., высокий уровень провоспалительных цитокинов при НБ связан с внутриклеточной персистенцией возбудителя (в том числе наличием L-форм) вне нервной системы [5].

Клинические проявления НБ полиморфны, что обусловлено не только воздействием инфекции, но и дизиммунными нарушениями, в частности васкулитом мелких сосудов. Поражаются различные структуры ЦНС (85 %) и ПНС (15 %) в различных сочетаниях [7]. После инкубационного периода от нескольких дней до недель в месте присасывания клеща формируется кольцевая эритема, которая обычно сопровождается фебрильной температурой тела, лимфаденопатией, артралгией, желудочно-кишечными расстройствами [8]. Наиболее сложность диагностики заболевания связана с безэритемными формами у 25 % больных. Характерными ранними проявлениями НБ являются серозные менингиты, множественные моновневропатии краниальных или периферических нервов [7]. Наиболее часто (50–75 %) встречается симметричное или асимметричное поражение лицевых нервов (форма Баннварта). Множественная моновневропатия отличается преимущественным поражением верхних конечностей, выраженным болевым синдромом, быстрым развитием атрофии мышц рук. Причиной формирования *Post-Lyme Syndrome* через несколько месяцев или

даже лет после укуса клеща является замедленный иммунный ответ ввиду слабо выраженной боррелемии или неадекватной терапии в дебюте болезни [2]. Для этой стадии характерны полиорганные нарушения с частым поражением крупных и мелких суставов. Неврологические симптомы связаны с клиническими проявлениями энцефаломиелитов, стойкими скелетно-мышечными болями, напоминающими таковые при дорсопатиях, дизестезиями в конечностях, когнитивными и психическими нарушениями (снижением памяти, внимания, дисфорией), синдромом хронической усталости, сенсорными ПНП, хроническими атрофическими акродерматитами [1, 8]. К числу редких проявлений *Post-Lyme Syndrome* относится развитие экстрапирамидного синдрома, который проявляется акинезией, повышением мышечного тонуса в конечностях по типу «зубчатого колеса», постуральной неустойчивостью, частыми падениями. Течение позднего НБ может быть первично прогрессирующим или ремиттирующим, обострение которого обычно связано с повторным укусом клеща, либо иными факторами ослабления иммунореактивности [2].

Диагностика НБ основана на характерной клинической картине, эпидемиологическом анамнезе, положительных серологических тестах обнаружения антител к боррелиям в сыворотке крови и ЦСЖ при реакции непрямой иммунофлуоресценции [8]. Диагностически значимым при НБ считают титр АТ более чем 1 : 64. Более специфичным является определение индекса АТ к боррелиям в ЦСЖ по отношению к сыворотке крови, повышение которого указывает на интратекальный синтез антител. По данным Н. Pfister, повышение специфических IgM и IgG на первой стадии НБ составляет 20-50 %, на второй стадии - 70-90 % и на третьей стадии 100 % больных имеют высокий уровень IgG к боррелиям, который может сохраняться в течение нескольких лет далее при отсутствии признаков активной инфекции [6]. Определенную значимость имеют результаты общеклинического исследования ЦСЖ, ЭНМГ и МРТ го-

ловного мозга. В ЦСЖ неспецифическими нарушениями для НБ являются лимфоцитарный плеоцитоз, незначительно повышенный уровень белка и нормальный сахар [7]. При проведении ЭНМГ обнаруживают преимущественно аксональный характер поражения периферических нервов. МРТ головного мозга даже в молодом возрасте у больных с НБ часто выявляет картину сообщающейся гидроцефалии в сочетании с мелкими очагами в перивентрикулярных зонах мозга без масс-эффекта [1].

Для иллюстрации особенностей клинической картины и сложности диагностики позднего нейроборрелиоза приводим наблюдение.

Больной Д., 72 лет, пенсионер, поступил в неврологическое отделение с жалобами на нарушение глотания, изменение речи, слабость и скованность преимущественно в ногах, затруднения при передвижении. 6 лет назад отмечал укус клеща, кольцевую эритему, лимфоаденопатию, по поводу которых лечился в инфекционной больнице, затем у дерматолога по поводу «микробной экземы» с улучшением. Спустя 4,5 года постепенно появились описанные выше жалобы, которые постепенно нарастали. Направлен на госпитализацию с диагнозом «сосудистый паркинсонизм». Ранее серьезно не болел, семейный анамнез не отягощен. При поступлении состояние удовлетворительное, АД 120/80 мм рт. ст. Соматической патологии не выявлено. Высшая нервная деятельность соответствует возрасту. Умеренная дисфония, дисфагия, дизартрия, глоточный рефлекс отсутствует, выражены рефлекс орального автоматизма. Легкая амирия лица. Мышечный тонус в ногах симметрично повышен по экстрапирамидному типу. Походка укороченным шагом с отсутствием содружественных движений в конечностях и явлениями апраксии. Функцию тазовых органов контролирует. Менингеальных знаков нет. КТ головного мозга: базальные цистерны, желудочки мозга, кортикальные борозды расширены. УЗИ брахиоцфальных сосудов: артерии проходимы, магистральный тип кровотока, эластичность сосудистой стенки снижена, дефицита кровотока не выявлено. ЦСЖ: цитоз 396-10 клеток/л (нейтрофилы 60 %, лимфоциты 35 %, моноциты 5 %), белок 1,55 г/л, сахар 3,6 ммоль/л. Титр антител к боррелиям при реакции иммунофлюоресценции в ЦСЖ - 1 : 64.

Таким образом, у больного, имевшего эпидемиологический анамнез боррелиоза, через 4,5 года постепенно развились умеренный бульбарно-псевдобульбарный и симметричный экстрапирамидный синдромы с преобладанием

в ногах. В ЦСЖ выявлено повышение клеточного состава и белка, а также диагностически значимый титр АТ к боррелиям. Указанные нарушения позволили поставить диагноз позднего нейроборрелиоза в форме хронического менингоэнцефалита и провести специфическую терапию цефтриаксоном, на фоне которой наблюдали значительный регресс неврологических нарушений.

Дифференциальную диагностику НБ проводят с широким кругом демиелинизирующих (первичных) заболеваний нервной системы; другими воспалительными процессами (вирусными, в том числе клещевыми, бактериальными, хламидийными, грибковыми); поражением ЦНС и ПНС при ВИЧ-инфекции, туберкулезе, сифилисе; дисциркуляторной энцефалопатией сосудистого генеза. В отличие от названных нозологических форм при НБ полный или частичный регресс неврологической симптоматики наблюдается под влиянием специфической антибактериальной терапии [1].

Этиотропное лечение НБ заключается в ирадикации организма от возбудителя при помощи антибактериальной терапии. Среди антимикробных средств предпочтение отдается цефтриаксону внутривенно в дозе 2 г/сут в течение 14 дней (2-я стадия) или 21 дня (3-я стадия) [6]. Лечение изолированного поражения лицевого нерва без воспалительных изменений в ЦСЖ может быть проведено оральным назначением доксициклина [7]. В то же время целесообразность длительной антибактериальной терапии в случаях *Post-Lyme Syndrome* дискутируется в литературе [2, 6]. Альтернативой является назначение КС в дозе 0,5-1 мг/кг веса, иммуномодуляторов либо симптоматическая терапия с использованием средств коррекции невропатической боли (тебантин, лирика), улучшения когнитивных функций (акатинола мемантин, арисепт) и др.

Прогноз при НБ после проведения адекватной этиотропной терапии благоприятный, однако регресс неврологической симптоматики при *Post-Lyme Syndrome* наблюдается медленнее с частыми резидуальными явлениями.

Литература

1. Баранова Н. С., Селиванова О. А., Касаткина Е. Л. Хронические проявления иейроборрелиоза II Диагностика и лечение демиелинизирующих заболеваний нервной системы / Сб. науч. тр. - 1998. - Ярославль. - С. 137-140.
2. Бельгии С. О., Протас И. И., Пономарев В. В. Клинический полиморфизм иейроборрелиоза в поздней стадии заболевания // Журн. невропатологии и психиатрии. - 2006. - № 3. - С. 48-51.
3. Kuenzle S., von Budinge H., Meier M. Pathogen specificity and autoimmunity are distinct features of antigen-driven immune responses in neuroborreliosis // Infect. Immun. - 2007. - Vol. 75. - № 8. - P. 3842-3847.
4. Packer A., Cadavid D., Shu G. Central and peripheral nervous system infection, immunity and inflammation in the NHP model of Lyme borreliosis // Ann. Neurol. - 2001. - Vol. 50. - № 3. - P. 330-338.
5. Pancewicz S., Kondrusik M., Zajkowska J. Concentration of pro-inflammatory cytokines IFN-gamma, IL-6, IL-12 and IL-15 in serum and cerebrospinal fluid in patients with neuroborreliosis undergoing antibiotic treatment // Pol. Merkur, Lekarski. - 2007. - Vol. 22. - № 130. - P. 275-279.
6. Pfister H. Diagnosis and therapy of Lyme borreliosis // Ther. Umsch. - 1999. - Vol. 56. - № 11. - P. 664-669.
7. Thaiseththawatkul P., Logigian E. Peripheral nervous system manifestations of Lyme borreliosis // J. Clin. Neuromuscul. Dis. - 2002. - Vol. 3. - № 4. - P. 165-171.
8. Zajkowska J., Hermanowska-Szpakowicz T., Kondrusik M. Neurologic syndromes in Lyme borreliosis // Pol. Merkur, Lekarski. - 2000. - Vol. 9. - № 50. - P. 584-588.

2.1.5, ВИЧ-поражения нервной системы

СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита, В24 по МКБ-10) у человека как самостоятельное заболевание впервые описан в США в 1981 г. и с этого времени датируется начало его пандемии по всему миру. Выделены два этиологических возбудителя СПИДа - вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1) и ВИЧ-2 (преобладает на африканском континенте). В настоящее время в мире насчитывается более 33 млн взрослых и 1,3 млн детей, носителей

инфекции и больных, 89 % из которых проживают в центральной и южной Африке. Каждый день в мире регистрируется 16 тыс. новых случаев заболевания. Ежегодно 3 млн больных умирают от СПИДа, и эта причина вышла на 4-е место среди всех причин смерти в мире [5]. В такой африканской стране, как Уганда, ВИЧ-инфекцией поражено 70 % населения [8]. Страдают лица любого возраста, в том числе дети и подростки. Среди инфицированных и больных значительно преобладают мужчины, 75 % всех случаев приходится на возраст 15-29 лет [3]. В Беларуси по состоянию на 1 декабря 2009 г. общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции достигло 10 590. По числу зарегистрированных случаев лидируют Гомельская область (5469 чел.) и Минск (1474 чел.).

По кумулятивным данным основным способом передачи инфекции в Беларуси является парентеральный путь, реализующийся при инъекционном введении наркотических веществ (53,1 %). Увеличилось количество людей, инфицирование которых произошло в результате сексуальных контактов (76,9 %). Зарегистрировано 1859 летальных случаев среди всех ВИЧ-инфицированных.

В настоящее время установлено, что наиболее частой причиной заболевания является ВИЧ-1, который имеет сферическую форму и размер 100-120 им. Вирус обладает высокой тропностью к T_4 лимфоцитам (хелперам), которые погибают в результате множественных поражений клеточной мембраны. Выделяют 4 основных пути заражения ВИЧ: 1) половые контакты (гетеро- или гомосексуальные) с инфицированным или больным СПИДом партнером; 2) попадание инфицированной крови в организм здорового человека (нестерильные шприцы, гемотрансфузии, использование непроверенных препаратов крови); 3) внутриутробное заражение ребенка в момент родов или в период вскармливания грудью; 4) пересадка органов и тканей от инфицированных лиц [4]. ЦНС и ПНС вовлекаются в процесс достаточно часто, уступая по частоте лишь поражению легких [1].

Известно 5 патогенетических вариантов формирования неврологических расстройств при СПИД/ВИЧ:

1. Прямое токсическое влияние вируса, приводящее к клеточному апоптозу, с которым связывают развитие комплекса СПИД, - деменция, считающаяся характерным признаком 3-4-й стадий заболевания [2].

2. Влияние оппортунистических инфекций, так как прогрессирующий иммунодефицит у ВИЧ-инфицированных увеличивает восприимчивость нервной системы к бактериальным, грибковым, вирусным, паразитарным и простейшим инфекциям. В их структуре преобладают токсоплазмоз (32,8 %), криптококкоз (21,5 %) и туберкулез (8,7 %). Реже встречаются цитомегаловирус, простой и опоясывающий герпес, папилломы и Эпштейна-Барра вирус, нейросифилис [5].

3. Развитие опухолей, в том числе лимфомы, саркомы Капоши, злокачественной глиомы, лимфогрануломатоз, которые механически воздействуют на ПНС и ЦНС [4].

4. Сосудистые осложнения: ТИА, инфаркты мозга, геморрагические инсульты вследствие ангиопатии.

5. Аутоиммунные нарушения, механизм развития которых окончательно не ясен. Преобладает демиелинизация ЦНС и ПНС, вследствие поликлональной гипергаммаглобулинемии и активизации цитокинов, что проявляется острыми энцефалитами, ГШП, РС-подобными заболеваниями [2, 8].

Согласно современной клинической классификации выделяют следующие стадии СПИДа:

1. Стадия инкубации.

2. Стадия первичных проявлений:

бессимптомная;

острая инфекция без оппортунистической инфекции;

острая инфекция с оппортунистической инфекцией.

3. Латентная стадия.

4. Стадия вторичных заболеваний.

Клинические проявления ВИЧ-инфекции полиморфны в связи с поражением многих органов и систем. Инкубационный период СПИДа колеблется от 3-6 месяцев до 4-6

и более лет и протекает бессимптомно. Стадия первичных клинических проявлений характеризуется широким полиморфизмом неспецифических симптомов: длительный субфебрилитет или лихорадка ($38-39^{\circ}$) неясного генеза, необъяснимая потеря массы тела или диарея, генерализованная лимфоаденопатия, себорейный дерматит преимущественно на голове и туловище, кандидозное поражение слизистых оболочек. Уже на этой стадии регистрируются положительные серологические пробы [4].

Неврологические проявления встречаются у 39-63 % больных на всех стадиях заболевания [5, 8]. ВИЧ-инфекция имеет две особенности: поражение на любом уровне всего длинника цереброспинальной оси и наличие нескольких инфекционных процессов у одного пациента [3]. Все формы аутоиммунного поражения нервной системы, вызванные ВИЧ-инфекцией, лишены специфичности. Энцефалит (менингит, менингоэнцефалит) развивается на 2-й стадии СПИДа и проявляется общей слабостью, головной болью, повышением температуры тела, расстройствами речи, эпилептическими припадками, нарушением сознания. Патология со стороны ПНС возникает на любой стадии заболевания. Преобладает хроническая сенсорная ПНП в 15-50 % всех случаев, в виде снижения болевой, температурной и вибрационной чувствительности дистального типа, угасания сухожильно-периостальных рефлексов. Реже встречается моторная форма ПНП с преобладанием слабости в кистях и стопах, атонии, атрофии мышц конечностей и нерезкими расстройствами чувствительности [6, 7].

Диагностика неврологических проявлений ВИЧ-инфекции основана на эпидемиологических данных о принадлежности к группам риска (гомосексуалисты, наркоманы и др.), соматических признаках иммунодефицита, клинико-неврологических синдромах и результатах лабораторных исследований. К последним относятся уменьшение Т-хелперов и соотношения T_4/T_8 , лимфоцитов, выявление антител к ВИЧ-1 и самого вируса из сыворотки крови и ЦСЖ мето-

дом полимеразной цепной реакции [2]. Определенную диагностическую значимость имеют состав ЦСЖ, ЭНМГ, результаты МРТ головного мозга и патоморфологические исследования. В ЦСЖ обнаруживают повышение белка, умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и нормальный сахар. ЭНМГ позволяет определить преимущественное поражение периферических нервов в форме миело- или аксонотатии. При МРТ выявляют диффузный атрофический процесс, очаги, локализованные преимущественно в белом веществе, кальцифицированную микроангиопатию или атрофию *nucleus caudatus* [8]. Патоморфологическое исследование (биопсия, аутопсия) выявляет специфичные многоядерные клетки, макрофагальную инфильтрацию белого вещества, первичную демиелинизацию и дегенерацию аксонов [2].

Дифференциальная диагностика ВИЧ-поражений нервной системы проводится с широким кругом первичных (в том числе аутоиммунных) заболеваний нервной системы; большинством видов вирусных, бактериальных, грибковых и простейших инфекций; первичными и вторичными (метастатическими) опухолями головного мозга; паразитарными заболеваниями (эхинококкоз, цистицеркоз).

Лечение ВИЧ/СПИД представляет сложную многоплановую задачу. Внедрение в клиническую практику с 1990 г. активной антиретровирусной терапии позволило продлить жизнь этих больных. В настоящее время в качестве этиотропной терапии применяют препараты двух групп: ингибиторы обратной транскриптазы (ламивудин, невиран) и ингибиторы протеазы (саквинавир, зидовудин). Несмотря на четкий положительный эффект, в ряде случаев к ним развивается резистентность, нередко побочные эффекты (в том числе нейротоксические) [6]. В случаях присоединения оппортунистических инфекций в комплексную терапию заболевания необходимо одновременно включать ацикловир, антибактериальную и противогрибковую терапию [3].

Прогноз болезни определяется особенностями течения ВИЧ-инфекции, исходным иммунным статусом пациентов,

присоединением осложнений и колеблется от нескольких месяцев до 11 лет при естественном течении заболевания. Неблагоприятный прогноз имеют лица с неврологическими проявлениями как манифестацией ВИЧ и большим количеством оппортунистических инфекций.

Литература

1. Дамулин И. В. Инфекционные заболевания нервной системы // Неврол. журн. - 2004. - № 5. - С. 54-62.
2. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Г. А. Акимова, М. М. Одинака. - СПб.: Гиппократ, 2000. - С. 635-646.
3. Пономарев В. В. Неврология ВИЧ-инфекции: обзор литературы и собственное наблюдение // Мед. новости. - 2007. - № 13. - С. 12-15.
4. СПИД и оппортунистические вирусные нейроинфекции / А. Г. Коломиец, Н. Д. Коломиец, Б. А. Ерман. - Екатеринбург, 1993. - 228 с.
5. *Gongora-Rivera E, Santos-Zambrano J., Moreno-Andrade T* The clinical spectrum of neurological manifestations in AIDS patients in Mexico // Arch. Med. Res. - 2000. - Vol. 31. - № 4. - P. 393-398.
6. *Lopez O., Becker, /., Dew M.* Risk modifiers for peripheral sensory neuropathy in HIV infection / AIDS // Eur. J. Neur. - 2004. - Vol. 17. - № 2. - P. 97-102.
7. *Martin C, Solders G., Sonnerborg A.* Painful and non-painful neuropathy in HIV-infected patients: an analysis of somatosensory nerve function // Eur. J. Pain. - 2003. - Vol. 7. - № 1. - P. 23-31.
8. *Mitchell W.* Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents // Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. - 2001. - Vol. 7. - № 3. - P. 211-216.

2.2. Заболевания с паранеопластическим триггером

Паранеопластические неврологические синдромы являются редкой группой АЗ, которые проявляются только у 1-2 % больных со злокачественными новообразованиями. Их происхождение связано с противоопухолевым иммунным ответом и перекрестной иммунореактивностью. Пред-

полагается, что некоторые виды раковых опухолей экспрессируют нетипичный для нормальной ткани онконейрональный антиген, который похонс по своему составу на определенные клетки нервной системы. Иммунная система вырабатывает в ответ перекрестно-реактивные АТ против клеток рака и некоторых нейронов, следствием чего являются их аутоиммунное воспаление и гибель.

Клинические проявления паранеопластических синдромов чрезвычайно разнообразны, так как нервная система может поражаться на любом уровне. Основная сложность их диагностики связана с тем, что неврологические нарушения могут на несколько лет опережать проявления онкологического процесса. Выделяют классические и неклассические паранеопластические неврологические синдромы. К числу классической паранеопластической патологии относятся синдром Ламберта-Итона, подострая церебеллярная дегенерация, лимбический энцефалит, синдром опсиклонус-миоклонус, невропатия с парапротеинемией, ретикулярная дегенерация. Неклассическими паранеопластическими проявлениями считают синдром ригидного человека, синдром Исаакса.

2.2.1. Синдром Ламберта-Итона

Синдром Ламберта-Итона (СЛИ, миастенический синдром Ламберта-Итона, G73.1 по МКБ-10) - аутоиммунное заболевание, связанное с нарушением нервно-мышечной передачи, вследствие выработки АТ к потенциал-зависимым кальциевым каналам. Впервые описано в 1953 г. Н. Andersen et al. и подробно изучено Е. Lambert и Eaton в 1965 г. [2]. В большинстве случаев (50-60 %) заболевание носит паранеопластический характер, преобладая по частоте (до 90 %) у пациентов с мелкоклеточным раком легкого [1, 3, 8, 11]. Значительно реже СЛИ развивается у больных с раком другой локализации: яичники, молочная и щитовидная железа, печень и др. [2]. В клинической практике СЛИ встречается

чаще иных паранеопластических синдромов, но все равно достаточно редко, отмечаясь только в 1 случае из 10 тыс. больных с онкопатологией [6]. В 96 % заболевание развивается в течение первого года после установления диагноза рака, однако у части больных - предшествует раку либо диагностируется одновременно с ним [11]. В 10 % случаев СЛИ наблюдается у больных с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, полимиозит, миастения гравис, пернициозная анемия. У 30 - 40 % больных с СЛИ при тщательном обследовании и динамическом наблюдении не обнаруживается онко- или иная аутоиммунная патология и такие случаи трактуются как идиопатические [9].

Патогенез СЛИ связан с аутоиммунными механизмами, триггером которых чаще оказывается раковый процесс. Установлено, что мелкоклеточный рак легкого имеет общие АГ с холинергическими терминалами нейронов [6]. Вследствие перекрестных иммунологических реакций вырабатывается широкий спектр АТ. Среди них преобладают (в 90 %) АТ против двух типов (Р и Q) к потенциал-зависимым кальциевым каналам (voltage-gated calcium channel - VGCC), локализованных в пресинаптической мембране синапса [1, 3, 8, 12]. Анти-VGCC антитела нарушают механизм высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель, следствием чего является блокада проведения импульса на уровне пресинаптической мембраны. Установлено, что титр данных АТ не зависит от наличия или отсутствия опухолевого процесса [11]. У 10 % больных с СЛИ не обнаруживают АТ к VGCC, что указывает на наличие других АГ при данном заболевании. К их числу относятся АТ к белку синаптотагмин-1, отвечающие за экзоцитоз кальциевых рецепторов и M_{ζ} пресинаптическим мускариновым ацетилхолиновым рецепторам, усиливающим холинергическую передачу. При отсутствии онкологического процесса у больных с СЛИ выявлена четкая взаимосвязь с геном HLA-DR3-B8 [12].

Клинические проявления СЛИ развиваются постепенно. Чаще страдают мужчины старше 40 лет. Основными жалобами у больных с СЛИ являются слабость и повышенная утомляемость мышц проксимальных отделов конечностей и (или) туловища, которые приводят к своеобразной «утиной походке» [1—3, 9]. При этом мышечная слабость может даже уменьшаться при повторных движениях (феномен вработывания). Слабость в проксимальных и дистальных отделах верхних конечностей, а также стопах присоединяется позднее и всегда выражена в меньшей степени [13]. Поражение экстра окулярных, бульбарных и дыхательных мышц для СЛУ не характерны. Типичными симптомами для этого заболевания являются сенсорная ПНП (в 100 %) и прогрессирующая вегетативная дисфункция в 95 % случаев. ПНП проявляется болями в ногах, гипо- или арефлексией, гипотрофией мышц конечностей, легкими дистальными чувствительными нарушениями и парестезиями [1-3]. К числу часто встречающихся вегетативных нарушений при СЛИ относятся снижение саливации и потоотделения, приводящие к сухости слизистых оболочек рта, глаз и кожи, ослабление эректильной функции, ортостатическая гипотензия. У 9 % больных СЛИ сочетается с другими паранеопластическими синдромами, такими как подострая церебеллярная атаксия [13]. Течение СЛУ у 55 % больных характеризуется прогрессирующим течением, склонностью к миастеническим кризам [2]. Клинические проявления паранеопластической и идиопатической форм СЛИ схожи, однако в первом случае клиническая симптоматика носит более быстрое и прогрессирующее течение [13].

Диагностика СЛИ основана на анализе клинической картины, скрининговом обследовании для исключения ракового процесса любой локализации (особенно мелкоклеточного рака легкого), повышении титра антител к VGCC в сыворотке крови и ЦСЖ, а также результатах ЭМГ.

В отличие от миастении при ЭМГ для диагностики СЛИ используют тетаническую стимуляцию высокой частоты

(50 Гц). Классической триадой при СЛИ являются низкая амплитуда М-ответа, его уменьшение при низкой частоте стимуляции и повышение после физического напряжения или высокочастотной стимуляции (рис. 28). Однако подобное сочетание встречается редко [5]. В этой связи предложен диагностический тест 60 % посттетанического облегчения, который специфичен у 91 % больных с СЛИ [10]. Выявлены обратная корреляция между титром антител к VGCC и площадью М-ответа, т. е. числом активируемых мышечных волокон при супрамаксимальной стимуляции и прямая корреляция между параметрами М-ответа в процессе тетанизации и числом заблокированных мышечных волокон [3].

Дифференциальную диагностику СЛИ проводят с миастенией гравис и другими миастеническими синдромами (при ботулизме, применении антибиотиков аминогликозидового ряда); болезнью Шегрена; полимиозитом; аутоиммунными ПНИ; миопатиями эндокринного (аддисонова, тиреотоксическая) или метаболического генеза. Наибольшую сложность представляет отличие СЛИ от миастении гравис. СЛИ никогда не начинается с птоза и диплопии, для него характерны феномен вработывания, снижение сухожильно-периостальных рефлексов, частые вегетативные нарушения, слабая реакция на АХЭП и типичные изменения при ЭМГ [2].

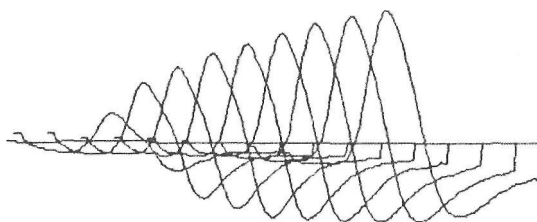


Рис. 28. ЭМГ при СЛИ: М-ответы с мышцы, отводящей мизинец при стимуляции локтевого нерва с частотой 50 Гц. Отмечается значительный инкремент М-ответа

Лучшим способом лечения паранеопластического С ЛИ является как можно более раннее начало лечения онкопатологии. В качестве дополнения возможно использование химиотерапии и назначение иммуносупрессоров (метотрексат, азатиоприн). При исключении ракового процесса может назначаться симптоматическая терапия в виде АХЭП (калимин, убретид, 3, 4-диаминопиридин и гуанидин). Последний препарат считается наиболее эффективным средством коррекции холинергических нарушений при СЛИ, однако имеет большое количество побочных эффектов [7]. В рефрактерных к симптоматической терапии случаях хорошо себя зарекомендовали ВВИГ и ПФ [14]. Разработан метод иммуноабсорбции антител на специальной цитокиновой сети, которая позволяет коррегировать имеющиеся при СЛИ аутоиммунные нарушения [4]. Пациенты с идиопатической формой СЛИ подлежат динамическому наблюдению для исключения онкопатологии.

Прогноз при СЛИ обычно неблагоприятный и зависит от своевременной диагностики и полноценного лечения основной онкологической патологии.

Литература

1. Болезни нервной системы / Под ред. Н. Н. Яхно. - М.: Медицина, 2005. - Т. 1. - С. 623-624.
2. Пономарева Е. II Миастенический синдром Ламберта-Итона. Диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний: Сб. науч. тр. - Минск, 2002. - С. 34-36.
3. Санадзе А. Г., Сиднее Д. В., Карганов М. Ю. Миастенический синдром Ламберта-Итона // Журн. невропатологии и психиатрии. - 2006. - Т. 106. - № 3. - С. 10-14.
4. Baggi F., Ubiali K, Nava S. Effect of IgG immunoabsorption on serum cytokines in MG and LEMS patients // J. Neuroimmunol. - 2008. - Vol. 201-202. - P. 104-110.
5. Hatanaka Y, Claussen G., Sher E. Electrophysiological differences in seropositive and seronegative Lambert-Eaton myastenic syndrome // Muscle Nerve. - 2007. - Vol. 35. - № 2. - P. 178-183.
6. Honnorat J., Antoine J. Paraneoplastic neurological syndromes // Orphanet. J. Rare Dis. - 2007. - № 2. - P. 22.

7. *Maddison P., Newsom-Davis.* Treatment for Lambert-Eaton myastenic syndrome. - Cochrane Database Syst. Rev. - 2005. - № 2.
8. *Mahadeva B., Phillips L.* Autoimmune disorders of neuromuscular transmission // *Semin. Neurol.* - 2008. - № 2. - P. 212-227.
9. *Mareska M., Gutmann L.* Lambert-Eaton myastenic syndrome // *Semin. Neurol.* - 2004. - № 2. - P. 149-153.
10. *Oh S., Kurokawa K., Claimen G.* Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myastenic syndrome // *Muscle Nerve.* - 2005. - №4. - P. 515-520.
11. *Pellkofer H., Armbnister L., Krumbholz M.* Lambert-Eaton myastenic syndrome differential reactivity of tumor versus non-tumor patients to subunits of the voltage-gated calcium channel // *J. Neuroimmunol.* -2008. -Vol. 204. -№ 1-2. - P. 136-139.
12. *Takamori M.* Lambert-Eaton myastenic syndrome: search for alternative autoimmune targets and possible compensatory mechanisms based on presynaptic calcium homeostasis // *J. Neuroimmunol.* - 2008. -Vol. 201-202. - P. 145-152.
13. *Tihilaer M, Wirtz P., Kuks J.* The Lambert-Eaton myastenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients // *J. Neuroimmunol.* - 2008. - Vol. 201-202. - P. 153-158.
14. *Ross M. A.* Intravenous immunoglobulin therapy for neuromuscular disorders // *Semin. Neurol.* - 2007. - № 4. - P. 340-346.

2.2.2. Подострая церебеллярная дегенерация

Подострая церебеллярная дегенерация (ПЦД) относится к числу паранеопластических синдромов с преимущественным поражением мозжечка. Истинная частота заболевания неизвестна. Эта патология чаще развивается у пациентов с раком яичников. Реже причиной ПЦД является рак молочной железы, легких, желудка, кишечника или ходжкинская лимфома [1, 2, 5]. В клинической практике ПЦД встречается изолированно или в сочетании с другими паранеопластическими синдромами: лимбическим энцефалитом, синдромом Ламберта-Итона, сенсорной ПНП [4, 5]. У части больных ПЦД предшествует раку или развивается одновременно с ним. Патогенез заболевания связан с выработкой широкого спектра перекрестно-реактивных АТ к клеткам отдельного вида рака и нейронам мозжечка. Среди них

преобладают АТ к клеткам Пуркинье (анти-У₀). Титр данных АТ не предсказывает течение и не влияет на выраженность клинических симптомов при ПЦД [1]. Реже при этой патологии определяются другие АТ: анти-Mal, анти-Tg, анти-CU2, aНТН-CRMP-5 (*collapsing response mediator protein 5*), анти-PCA-2, анти-GAD [*glutamic acid decarboxylase*] [6, 8]. Пока окончательно не ясен вопрос: связано ли появление данных АТ со специфическими неврологическими симптомами или они являются только маркерами противораковой иммунной реакции организма? [3]

Клинические проявления ПЦД развиваются подостро, значительно преобладая по частоте у женщин старше 60 лет [2]. Спектр неврологических проявлений заболевания не специфичен и включает несистемное головокружение, односторонний горизонтальный или множественный нистагм, межъядерную офтальмоплегию, диплопию, дизартрию (чаще скандированную речь), статическую и динамическую атаксию, дисметрию движений, адиадохокинез, снижение мышечного тонуса в конечностях, кинетический (интенционный) тремор, преобладающий в кистях [1, 7]. Головокружение при ПЦД не зависит от положения головы и тела, а головная боль, тошнота, рвота, снижение слуха, зрения, когнитивные нарушения не характерны. В случаях сочетания ПЦД и лимбического энцефалита клиническая картина дополняется прогрессирующим снижением памяти, дезориентацией в пространстве, эпилептическими припадками [5]. У большинства больных ПЦД носит прогрессирующее течение, приводит к нарушению глотания, зондовому питанию, неспособности к самообслуживанию из-за выраженной атаксии и смерти [1]. Патоморфологически при этом заболевании отмечается истончение молекулярного и гранулярного слоев и потеря клеток Пуркинье в коре полушарий мозжечка, лимфоцитарная инфильтрация оболочек головного мозга [5].

Диагностика ПЦД основана на анализе клинической картины, скрининговом обследовании для исключения

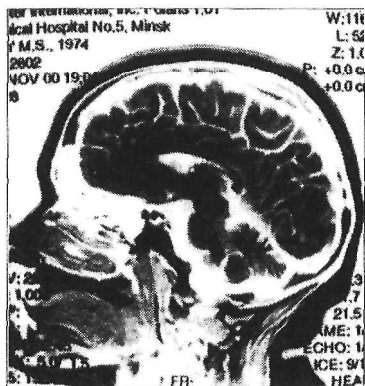


Рис. 29. МРТ головного мозга при подострой дегенерации мозжечка: выраженный атрофический процесс преимущественно структур задней черепной ямки

онкологического процесса (особенно рака яичников у женщин), повышении титра онко-нейрональных АТ (преимущественно анти- U_0) в сыворотке крови. В ЦСЖ определяются незначительный лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка и олигоклональных IgG [1, 4]. При МРТ головного мозга для ПЦД характерно выявление выраженного атрофического процесса, преобладающего в структурах заднечерепной ямки (рис. 29).

Дифференциальную диагностику ПЦД проводят с дисциркуляторной энцефалопатией с преимущественным поражением вертебрально-базиллярного бассейна; дегенеративными заболеваниями ЦНС группы спино-церебеллярных атаксий; опухолями мозжечка; РС; периферическим вестибулярным синдромом. В последнем случае у больных преобладает рецидивирующий характер головокружения с тошнотой, рвотой, нарушением равновесия, иногда с нарушением слуха, продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов, что провоцируется изменением положения тела [6].

Лечение ПЦД заключается в своевременном лечении ракового процесса, назначении химиотерапии (таксол, карбоплатин), иммуносупрессантов (КС, цитостатики) [5]. Описан позитивный эффект повторных (через 4-6 недель) курсов ВВИГ в стандартной дозе со значительным клиническим улучшением состояния больных и снижением титра анти- U_0 антител после третьего курса введения препаратов [7].

Прогноз при ПЦД чаще неблагоприятный, зависит как от своевременной диагностики и лечения рака, так и от выраженности атрофического процесса в мозжечке.

Литература

1. Clinical cases in neurology / Ed. A. Schapira, L. Rowland. - Oxford: Butterworth.- Heinemann Linacre House, 2001. - P. 204-205.
2. Erez Y, Rojansky N., Shveiky D. Endometrial carcinoma first presenting as paraneoplastic cerebellar degeneration // Gynecol. Oncol. - 2007. - Vol. 105. - № 3. - P. 826-827.
3. Hotmorai J., Cartalat-Carel S., Ricard D. Onco-neural antibodies and tumor type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2009. - Vol. 80. - № 4. - P. 412-416.
4. Lorenzoni P., Scola R., Lang B. Cerebellar ataxia in non paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome // J. Neurol. Sci. - 2008. - Vol. 270. - № 1-2. - P. 194-196.
5. Mori O., Yamazaki M., Yamazaki M. A pre-senile case of limbic encephalitis and cerebellar degeneration, with subacute onset of progressive dementia // J. Nippon. Med. Sch. - 2004. - Vol. 71. - № 6. - P. 412-416.
6. Neurological Differential Diagnosis/Ed. R. Bhidayasiri, M. Waters, C. Gisa. - Oxford, 2005. - P. 321, 342.
7. Phuphanich S., Brock C Neurological improvement after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in patient with paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-Purkinje cell antibody // J. Neurooncol. - 2007. - Vol. 81. - № 1. - P. 67-69."
8. Saiz A., Blanco Y., Sabater L. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association // Brain. - 2008. - Vol. 131. - Pt. 10. - P. 2536-2537.

2.2.3. Лимбический энцефалит

Лимбический энцефалит (ЛЭ) - чаще развивается как вариант паранеопластической патологии с избирательным поражением нейронов лимбической системы. Истинная частота заболевания неизвестна. Чаще (60 %) развивается у мужчин, страдающих раком яичек или простаты. Реже причиной ЛЭ является злокачественная опухоль легких, щитовидной железы, молочной железы, яичников, медиастинальная тератома и злокачественная тимома [7, 8].

Развитие ЛЭ может предшествовать онкопатологии периодом до двух лет у 62 % больных или протекать одновременно с ней [5]. В 40 % случаев заболевание носит идиопатический характер [2].

Патогенез ЛЭ связан с выработкой перекрестно реактивных АТ к клеткам рака и нейрональным АГ лимбической системы, к которой относится поясная извилина, гиппокамп, миндалевидный комплекс, сосковидные тела, локализованные в медиальном отделе височных долей [1]. При ЛЭ выделяют два типа АТ: 1) внутриклеточные (Ни, Ма2, CV2/CRMP3-5), чаще ассоциированные с раком яичек и легких; 2) к клеточным мембранам (voltage-gated calcium channel, cell membrane antigens или N-Methyl-D-aspartate receptors), наблюдающиеся при тимоме, тератоме или идиопатических формах заболевания [4, 7]. Специфичным для ЛЭ считается повышение титра анти-Ма2 антител, которое наблюдается у 82 % больных [8].

Клинические симптомы заболевания развиваются остро или подостро, преобладая по частоте у мужчин моложе 45 лет. У части больных отмечаются продромальные симптомы в виде общей слабости, повышения температуры или сильной невропатической боли [5]. Развитая стадия ЛЭ характеризуется сочетанием неврологических, психических и поведенческих нарушений. Ведущими неврологическими проявлениями ЛЭ считаются быстро развивающиеся когнитивные нарушения и эпилептический синдром, которые связаны с поражением гиппокампа [1]. Когнитивная дисфункция проявляется в виде снижения кратковременной памяти, утраты способности к запоминанию новой информации. В дальнейшем может наблюдаться тотальная дemenция с утратой автобиографических данных и социальных событий, конфабуляциями (Корсаковский синдром) [7]. Эпилептический синдром характеризуется простыми и сложными абсансами, преходящими макро- или микропсиями, переживаниями типа *deja-vu* (уже виденного), вторично генерализованными судорожными приступами, орофациаль-

ными дискинезиями (непроизвольным жеванием, глотанием, причмокиванием губами) [3]. При ЛЭ могут наблюдаться нарушения сна в виде избыточной дневной сонливости или насильственного засыпания типа нарколепсии (засыпания в необычное время) и катаплексии (внезапных кратковременных эпизодов мышечной слабости, заканчивающихся сном). Общемозговой, общеинтоксикационный и менингеальный синдромы для ЛЭ не характерны.

Формирование психотических и поведенческих расстройств при ЛЭ связывают с разрывом эмоционального круга Пейпеца в лимбической системе. Типичным для этой патологии считают развитие дезориентации во времени и пространстве, рассеянность, эмоциональную тупость, потерю инициативности, чрезмерную впечатлительность, гиперсексуальность или необычное послушание [1].

Течение ЛЭ может иметь прогрессирующий, регрессирующий, а также рецидивирующий характер. Патоморфологически при этой патологии наблюдается потеря нейронов, выраженный глиоз, увеличение количества гипертрофированных астроцитов, периваскулярное скопление лейкоцитов вокруг мелких кровеносных сосудов, локализованные в гиппокампе и сосковидных телах [6].

Диагностика ЛЭ основывается на анализе клинической картины, анамнестических сведениях и скрининге наличия онкологического процесса, особенно рака яичек или простаты у мужчин молодого возраста, повышении титра анти-Ma2 антител в сыворотке крови, выявлении незначительного лимфоцитарного плеоцитоза, повышения уровня белка и выявлении олигоклональных IgG в ЦСЖ [4]. Диагностическую значимость имеют результаты ЭЭГ (рис. 30), указывающие на наличие одностороннего или двустороннего очага эпилептической активности в височных долях [7]. При проведении МРТ головного мозга у больных с ЛЭ выявляют наличие одного или нескольких симметричных гиперинтенсивных очагов в области гиппокампа или мозолистого тела (рис. 31). Позитронно-эмиссионная томография

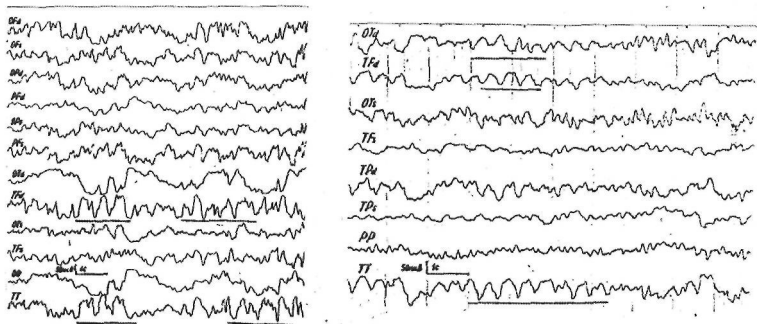


Рис. 30. ЭЭГ при лимбическом энцефалите: выявляются очаговые нарушения височной локализации

обнаруживает снижение накопления изотопа в медиальной поверхности лобных и префронтальных зонах мозга [3].

Дифференциальный диагноз ЛЭ проводят с острыми серозными энцефалитами, вызванными вирусами герпеса, Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом; сифилитическим, туберкулезным боррелиозным, ВИЧ-энцефалитом; острой полиэнцефалопатией Вернике. Эта форма развивается после с употребления алкоголя и характеризуется выраженными глазодвигательными нарушениями, особенно часто парезом

взора вверх при сохраненном сознании.

В лечении ЛЭ в равной степени эффективны КС по схеме пульс-терапия и ВВИГ [5, 6]. Симптоматическая терапия включает назначение антиконвульсантов (вальпроаты, ламиктал, топамакс), антипсихотических средств (рисполепт, клозапид) и ноотропов (луцетам, ноотропил). В случаях рефрактерного к консервативной терапии судорожного синдрома эф-

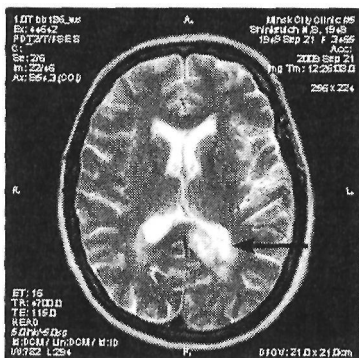


Рис. 31. МРТ головного мозга при лимбическом энцефалите: выявляется очаг пониженной плотности в области колена мозолистого тела

фективны нейрохирургические вмешательства (удаление лобной или височной доли, либо селективная амигдалогиппокампэктомия) [5, 8].

Прогноз при ЛЭ неопределенный. По мнению L. Bataller et al. [2], лучший исход имеют пациенты с наличием АТ к нейрональным клеточным мембранам гиппокампа.

Литература

1-Дуус П. Топический диагноз в неврологии. - М.: Вазар Ферро, 1996. - С. 224-228.

2. Bataller L., Kleopa K., Wu G. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2007. - Vol. 78. - № 4. - P. 381-385.

3. Fauser S., Talazko J., Wagner K. PET and MRI in potassium channel antibody-associated non - paraneoplastic limbic encephalitis: correlation with clinical course and neuropsychology // Acta Neurol. Scand. - 2005. - Vol. 111. - № 5. - P. 338-343.

4. Jarius S., Hoffmann L, Clover L. CSF finding in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis // J. Neurol. Sci. - 2008. - Vol. 268. - №> 1-2. - P. 74-77.

5. Kerling E, Blumcke L, Stefan If. Pitfalls in diagnosing limbic encephalitis: a case report // Acta Neurol. Scand. - 2008. - Vol. 118. - № 5. - P. 339-342.

6. Makl T., Kokubo Y., Nishida S. An autopsy case with non-herpetic acute limbic encephalitis // Neuropathology. - 2008. - Vol. 28. - № 5. - P. 521-525.

7. Tuzim E., Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment // Neurologist. - 2007. - Vol. 13. - № 5. - P. 261-271.

8. Weimer T., Boling W., Pryputniewicz D. Temporal lobectomy for refractory sttus epilepticus in a case of limbic encephalitis // J. Neurosurg. - 2008. - Vol. 109. - № 4. - P. 742-745.

2.2.4. Синдром опсоклонус-миоклоиус

Синдром опсоклонус-миоклонус (СОМ, миоклоническая энцефалопатия, синдром танцующих глаз и ног) впервые описан Sandifer и M. Kinsburne в 1962 г. [1]. В половине случаев эта патология носит паранеопластический характер,

значительно преобладая по частоте у детей [6]. Заболевание встречается очень редко. Его истинная частота неизвестна в связи с возможностью спонтанной инволюции опухолей в детском возрасте. Распространенность СОМ в США составляет 1 случай на 10 млн населения [7]. У детей развитие СОМ в основном связано с ростом опухолей симпатической нервной системы. Среди них по частоте преобладают нейробластома (88 %) и ганглионейрома (12 %), чаще локализованные в забрюшинном пространстве или средостении [6]. У взрослых СОМ обычно развивается при раке молочной железы, яичников, матки, легких, почки, неходжкинской лимфоме или после пересадки стволовых клеток [8]. Преобладают случаи диагностики СОМ спустя несколько месяцев после выявления опухолевого процесса. В единичных случаях СОМ может развиваться за несколько лет до дебюта онкопатологии. У 50 % больных эта патология носит идиопатический характер и его появление обычно совпадает с перенесенными респираторными заболеваниями, на фоне других АЗ (тироидит, диффузные болезни соединительной ткани в 15,8 %) или после вакцинаций [1].

Развитие СОМ чаще связывают с аутоиммунным процессом, который у детей формируется на фоне врожденных или приобретенных нарушений регуляторных механизмов иммунной системы. В основе патогенеза заболевания лежит способность нейробластом синтезировать нейрональные белки, которые, являясь паранеопластическими АГ, оказываются сходными по своей структуре с клетками мозжечка. При СОМ мишенью аутоиммунных реакций оказываются гранулярные нейроны ядер шатра (*nucleus fastigii*), расположенные в полушариях мозжечка, и аксоны, связывающие их со стволом мозга [8]. Для этой патологии характерны нарушения клеточного и гуморального иммунитета [3]. Отмечаются уменьшение СБ4-лимфоцитов, появление широкого спектра АТ против внутриклеточных протеинов: анти- U_0 к цитоплазме и аксонам клеток Пуркинье, анти- H_{II} к ядрам нейронов, анти-альфаэнолазы, анти-нейролейкина,

анти-глиадину, анти-эндомицию [8]. У детей и взрослых специфичным для СОМ является появление анти-Rj антител, обладающих антипролиферативным и апоптогенным эффектом [3]. В идиопатических случаях СОМ в качестве возможной причины предполагают роль параинфекционных заболеваний и вакцинации. В качестве возбудителя рассматривают вирусы Коксаки, Эпштейна-Барра, лихорадки западного Иила, парвовируса, энтеровируса. У детей возможную провоцирующую роль играет вакцинация против кори, паротита, краснухи, гемофильной палочки типа В, дифтерии, коклюша, столбняка. Однако прямая связь между СОМ, параинфекционными заболеваниями и вакцинацией не доказана [1].

Клиническая картина заболевания у детей и взрослых совпадают. Страдают лица обоего пола. У детей СОМ развивается остро, чаще в возрасте 1,5-2 лет. Заболеванию обычно предшествуют перенесенные накануне респираторно-вирусная инфекция, лихорадка или гастро-интестинальный синдром. Выделяют ранние симптомы болезни, которые развиваются спустя 1-2 недели. К ним относятся несистемное головокружение, шаткая походка, частые падения, которые позволяют ошибочно заподозрить cerebellит [7]. Поздние симптомы включают тремор головы, туловища и конечностей, нарушение речи, снижение мышечного тонуса, слюнотечение и характерные признаки болезни в виде опсоклонуса и миоклонуса [4]. Опсоклонус проявляется в форме быстрых, беспорядочных, неритмичных, иногда серийных движений глаз, что оправдывает название болезни «синдром танцующих глаз». Опсоклонус обычно наблюдается в горизонтальном направлении, реже в вертикальной либо горизонтальной плоскостях [5]. Другим патогномичным проявлением болезни являются полиморфные миоклонии в форме коротких, отрывистых движений небольшой амплитуды. Миоклонии преобладают в мышцах век, губ, туловища и проксимальных отделах конечностей [1].

В развитой стадии болезни пациенты не могут сидеть, стоять и ходить из-за выраженной статической, динамической атаксии и тремора. При переходе из горизонтального положения в вертикальное, попытке целенаправленных движений или при беспокойстве у детей усиливаются миоклонии в ногах, формируя феномен танцующих ног, а тремор приобретает генерализованный характер. В любом возрасте у больных нарушается поведение, появляется повышенная раздражительность, приступы ярости, нарушается сон [7]. Течение болезни в детском возрасте характеризуется хроническим течением с повторными обострениями у половины пациентов. У 80 % детей наблюдаются резидуальные явления в виде нарушений поведения, изменений речи, снижения когнитивных функций [5]. Неуклонно прогрессирующее течение болезни с летальным исходом встречается редко. Патоморфологически при этой патологии находят умеренную диффузную демиелинизацию белого вещества полушарий головного мозга, уменьшение числа клеток Пуркинье, атрофию ядер шатра и гибель их аксонов [6].

Диагностика СОМ основывается на анализе клинической картины, анамнестических сведениях и скрининговом исследовании детей на предмет исключения нейробластомы. С этой целью обычно используют КТ или МРТ грудной клетки, забрюшинного пространства и малого таза. Диагностическую значимость имеют повышение титра анти-Rj антител в сыворотке крови, выявление незначительного лимфоцитарного плеоцитоза и олигоклональных АТ в ЦСЖ. Изменения при МРТ при данной патологии обычно незначительны или малоинформативны. Для исключения эпилептического генеза миоклонии определенное значение имеют результаты ЭЭГ, указывающие на снижение порога судорожной активности, либо появление комплексов «острая-медленная» волна.

Дифференциальный диагноз СОМ проводят с дегенеративными заболеваниями ЦНС (спино-церебеллярная атаксия, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегене-

рация); стволовым энцефалитом; болезнью Крейтцфельдта-Якоби; демиелинизирующими заболеваниями ЦНС (острый рассеянный энцефаломиелит, РС); токсической или метаболической энцефалопатией; postanоксическим миоклонусом (синдром Ланса-Адамса); прогрессирующей миоклонической атаксией (синдром Рамсея-Ханта); юношеской миоклонической эпилепсией; энцефалопатией Хашимото [2]. В ряде случаев сложно отличить СОМ от генерализованного тика (болезнь Жиль де ла Туретта). Последняя форма отличается от СОМ развитием вокализации (непроизвольным произнесением неартикулируемых звуков или бранных слов).

В лечении паранеопластического СОМ обязательным условием достижения благоприятного результата является удаление опухоли, однако в большинстве случаев одной операции оказывается недостаточно [7]. В качестве комбинированной терапии применяют адренокортикотропный гормон или его синтетический аналог синактен-депо, КС (дексаметазон, метилпреднизолон), иммуносупрессанты (азатиоприн, метотрексат), ВВИГ [4, 5]. Препарат подбирается индивидуально и обычно назначается длительно в виде повторных многочисленных курсов пульс-терапии. Описаны положительные результаты применения ПФ, однако у детей этот метод лечения используется ограниченно [1]. За последние годы появились сообщения о благоприятных результатах использования ритуксимаба [8]. По данным М. Pranzatelli et al., позитивные клинические и иммунологические сдвиги (количество CD19 и IgM в сыворотке и ЦСЖ) после четырех инфузий ритуксимаба (375 мг/м²) отмечены у 81 % детей [4]. У пациентов с легкой - средней тяжестью (по шкале двигательных функций 1-24 балла) можно ограничиться проведением симптоматической терапии. С целью коррекции поведенческих нарушений показаны седативные средства и антипсихотики. Для уменьшения непроизвольных движений назначают атипичные бензодиазепины (клоназепам) и противосудорожные средства

(ламотриджин, топамакс). Дозу и кратность приема препарата выбирают эмпирически.

Прогноз у больных с СОМ зависит от тяжести заболевания в дебюте, количества обострений и времени с момента начала патогенетической терапии.

Литература

1. *Петрухин А. С., Бембеева Р. Ц., Самойлова М. В.* Опсокло-нус-миоклонус синдром у детей // Журн. невропатологии и психиатрии. - 2006: - Т. 106. - № 2. - С. 63-66.
2. *Borg M.* Symptomatic myoclonus // Neurophysiol. Clin. - 2006. - Vol. 36. - № 5-6. - P. 309-318.
3. *Kirsten A., Beck S., Fithflniber V.* New autoantibodies in pediatric opsoclonus myoclonus syndrome // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2007. - № 1110. - P. 256-260.
4. *Pranzatelli M., Tate E., Travelstead A.* Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus myoclonus syndrome // J. Pediatr. Hematol. Oncol. - 2006. - Vol. 28. - № 9. - P. 585-593.
5. *Rostasy K., Wilken B., Baumann M.* High dose pulsatile dexamethasone therapy in children with opsoclonus myoclonus syndrome // Neuropediatrics. - 2006. - Vol. 37. - № 5. - P. 291-295.
6. *Stejanowicz J., Izycka-Swieszewska E., Drozynska E.* Neuroblastoma and opsoclonus - myoclonus - ataxia syndrome - clinical and pathological characteristics // Folia Neuropathol. - 2008. - Vol. 46. - № 3, - P. 176-185.
7. *Tate E., Allison T., Pranzatelli M.* Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus myoclonus syndrome // J. Pediatr. Oncol. Nurs. - 2005. - Vol. 22. - № 1. - P. 8-19.
8. *Wong A.* An update on opsoclonus // Curr. Opin. Neurol. - 2007. - Vol. 20. - № 1. - P. 25-31.

2.2.5. Невропатия с парапротеинемией

Невропатия с парапротеинемией (НСП, моноклональная гаммапатия, дискразия плазматических клеток) - гетерогенная патология с вторичным избирательным поражением периферических нервов. Ее причинами чаще являются злокачественные лимфопролиферативные заболевания крови, в основе которых лежит повышенная выработка монокло-

нальных Ig преимущественно класса М единым клоном плазматических клеток [7]. НСП относится к числу аутоиммунных ПНП и встречается во всех странах мира с частотой 1 случай на 1млн населения [7]. По нашим данным, в структуре ВДП пациенты с НСП составляют 1,6 %. Впервые НСП описана J. Logothelis et al. в 1960 г. у пациентов с микроглобулинемией Вальденстрема. В последующем установлено, что эта патология может наблюдаться на фоне множественной миеломы, солитарной плазмоцитомы, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, неходжкинской лимфомы, хронической лимфоцитарной лейкемии, первичном амилоидозе и криоглобулинемии [2, 4]. При исключении названных выше заболеваний для обозначения болезни используется термин идиопатическая или НСП неопределенного значения (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) [5]. В структуре ПНП в США эта патология занимает 4-е место после диабетической, наследственной и алкогольной [2]. У более половины больных с НСП в сыворотке или при биопсии обнаруживается IgM парапротеинемия, только у трети пациентов - IgG парапротеинемия и только в отдельных случаях - IgA парапротеинемия, у остальных носит поликлональный характер [5]. Частота НСП увеличивается с возрастом и составляет у лиц до 25 лет - 0,1 %, после 50 лет - 1 %, после 70 лет - 3 %, а после 95 лет уже 19 % [2]. Как правило, НСП протекает медленно и относительно доброкачественно. Более злокачественное течение характерно для синдрома POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes - полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения), также известного как синдром Crow-Fucose [3, 6].

В патогенезе заболевания М-протеин играет роль АТ, который вступает в реакцию с АГ периферического нерва. Мишенью аутоиммунной реакции при НСП оказывается миелинассоциированный гликопротеин (МАГ), локализованный в мембране пернаксиальных шванновских клеток

и перехватах Ранвье [6]. В результате аутоиммунной реакции антиген-антитело страдает миелиновая оболочка и мембрана осевого цилиндра периферического нерва, что способствует адгезии (слипанию) миелина с аксоном и нарушению проведения импульса [2]. При этой патологии наблюдается гиперактивность провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 и 6, фактора некроза опухоли-альфа). Кроме повышения титра, специфичного для НСП, в 100 % случаев титра анти-МАГ антител отмечается увеличение количества и других АТ к структурам периферического нерва. К ним относятся анти-сульфатидные, анти-бета2-гликопротеидные и анти-ганглиозидные АТ [8].

Клиническая картина НСП, связанная с IgM, обычно начинается постепенно, чаще у мужчин пожилого возраста. Преобладают чувствительные нарушения в конечностях [6]. Характерны жгучие боли и ряд сопутствующих им симптомов: гипералгезия (чувствительность выше нормы), гиперпатия (боль сохраняется после прекращения раздражения), аллодиния (прикосновение воспринимается как боль) и парестезии (чувство бегания мурашек). Их основными механизмами являются периферическая и центральная сенситизация С-А ноцицепторов и эктопические разряды в поврежденных участках нерва [1]. Преобладает дистальный тип расстройства чувствительности, который начинается с ног, а затем может захватить руки [5]. У части больных поражается глубокомышечное чувство и нарушается походка типа сенситивной атаксии. Описаны случаи НСП с постуральным и интенционным тремором в руках, которые связывают с расстройством сложных видов чувствительности [2]. Сухожильно-периостальные рефлексy всегда угнетены или выпадают. Часто встречаются крампи (болезненные судороги) в конечностях, болезненность при пальпации нервных стволов на конечностях, положительные симптомы корешкового натяжения (Ласега, Нери). На поздних стадиях болезни присоединяются двигательные нарушения исключительно в дистальных отделах (стопы и кисти). Черепные

нервы и ЦНС обычно интактны. Дыхательные, тазовые и вегетативные нарушения для НСП не характерны.

В случаях синдрома ROEMS, кроме хронической сенсомоторной ГШП и повышения М-протеина в сыворотке крови, в клиническую картину у больных добавляются органомегалия, эндокринопатия и изменения кожи. Органомегалия проявляется увеличением печени, селезенки, сердца, подмышечных и паховых лимфатических узлов. Эндокринопатия включает сахарный и несахарный диабет, гипотироз, гипогонадизм, вторичную иадпочечниковую недостаточность. Изменения кожи носят характер диффузной или пятнистой гиперпигментации, характерны ее уплотнение и утолщение, гипертрихоз, побледнение ногтей лож. Часто встречаются полостные отеки (асцит, плеврит, перикардит) и анасарка [3].

Течение НСП обычно медленно прогрессирующее. У лиц молодого возраста ухудшение наступает быстрее. Описаны случаи летального исхода. Патоморфологически процесс характеризуется сегментарной демиелинизацией и расширением перехватов Ранвье. Миелин истончается в паранодальных и шмидт-лантермановских участках с отложением гранул с фрагментами миелина. Выявляются спиральные деформации миелиновой оболочки по типу «луковичных головок». Уменьшается количество толстых и тонких нервных волокон, свидетельствующих о вторичной аксональной дегенерации. Характерным для НСП является обнаружения при иммуногистохимических исследованиях отложения IgM вокруг и внутри миелиновой оболочки [10].

Диагностика НСП основывается на анализе клинической картины, анамнестических сведениях и скрининговом исследовании больных на предмет исключения гематологической патологии, результатах лабораторных и иммунологических исследований [5]. К числу рутинных лабораторных исследований при НСП относят определение белка Бене-Джонса в сыворотке крови и моче, количества лимфоцитов, СОЭ и протеинограммы [4]. Для определения

количества Ig классов M, G, A широко используется метод радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. При проведении данной методики диагностически значимым считают повышение уровня IgM выше 3 г/л [4]. Важное значение имеет выявление высокого титра антител класса IgM к МАГ по результатам вестерн-блотта [5, 8]. При исследовании ЦСЖ отмечается умеренная белково-клеточная диссоциация с повышением уровня белка до 1 г/л и выше. У большинства пациентов с НСП по результатам ЭНМГ отмечается преимущественно демиелинизирующий паттерн в виде снижения СПИ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, в то же время наблюдается значительное увеличение латентноеTM и полифазность М-ответов, что указывает на вторичную аксонопатию (рис. 32). В случаях прогрессирующего течения ПНП определенную помощь оказывают результаты биопсии икроножного нерва, однако ее проведение в типичных случаях не является обязательным [6].

Дифференциальную диагностику НСП проводят с другими аутоиммунными ПНП (острая и хроническая ВДП,

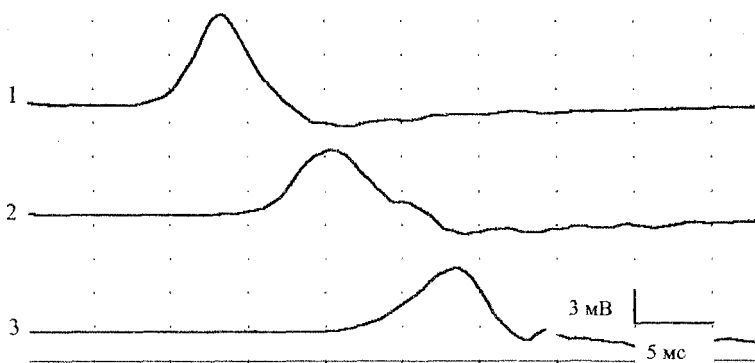


Рис. 32. ЭНМГ при НСП: М-ответы, записанные с короткой мышцей, отводящей большой палец при стимуляции срединного нерва с дистальной (1), проксимальной (2) точек и с точки Эрба (3). Отмечается снижение СПИ, значительное увеличение латентности М-ответов

мультифокальная моторная невропатия), диабетической, алкогольной, наследственной и метаболической ПНП. Наибольшую сложность представляет отличие НСП от хронической ВДП, для которой характерен смешанный характер двигательных нарушений (сочетание проксимальных парезов с дистальными), меньшая выраженность чувствительных расстройств, частое вовлечение в процесс черепных нервов, отсутствие в сыворотке крови и биоптате парапротеина М и антител к МАГ [8],

Лечение НСП проводят индивидуально и включают сочетание симптоматической и патогенетической терапии. В случаях выявления гематологической патологии лечение проводят согласно соответствующим протоколам. У больных с НСП неопределенного значения терапию назначают эмпирически. Согласно рекомендациям разработанных Европейской Федерацией Неврологических Сообществ, относительно доброкачественное течение НСП и выраженные побочные эффекты от назначения иммуносупрессантов требуют в каждом конкретном случае взвешенного решения о назначении подобных препаратов [5]. В ряде случаев можно ограничиться симптоматической терапией, которая достигается уменьшением болевого синдрома (габапентин, прегабалин), коррекцией тремора (клоназепам, вальпроаты) и чувствительных нарушений (мильгамма, нейрорубин). У больных молодого возраста с прогрессирующим течением заболевания описан положительный эффект от проведения повторных курсов ПФ, ВВИГ с преимуществами у последнего метода [6, 7]. По мнению J. Vallat et al., обнаружение отложений IgM при проведении биопсии является достаточным основанием для назначения агрессивного лечения в виде КС, циклофосфана, полихимиотерапии [10]. Методами выбора терапии синдрома РОEMS могут быть локальное облучение, удаление изолированной плазмцитомы, цитостатики (мелфалан) в сочетании с преднизолоном или без него [3, 5].

Течение НСП, обусловленное антителами к МАГ, медленно прогрессирующее с длительным сохранением функ-

циональных возможностей. У 11-20 % больных доброкачественное течение НСП трансформируется в злокачественное [3].

Литература

1. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Невропатическая боль. - М.: Боргес, 2007. - 191 с.
2. Меркулова Д. М., Андреева Н. Е., Меркулов Ю. А. Невропатии на фоне моноклональной гаммапатии неопределенного значения // Неврол. журн. - 2008. - № 2. - С. 48-52.
3. Мозолевский Ю. В. Синдром POEMS // Неврол. журн. - 2004. - III 1.- С. 9-14,
4. Cesana C, Barbarano L., Migueleiz S. Clinical characteristics and outcome of immunoglobulin M-related disorders // Clin. Lymphoma. - 2005. - Vol. 5. - № 4. - P. 261-264.
5. European Federation of Neurological societies; Peripheral Nerve Society, Hadden R. Guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological societies and Peripheral Nerve Society // Eur. J. Neurol. - 2006. - Vol. 13. - № 8. - P. 809-818.
6. Lozeron P., Adams D. Monoclonal gammopathy and neuropathy // Curr. Opin. Neurol. - 2007. - Vol. 20. - № 5. - P. 536-541.
7. Monaco S., Turri E., Zanusso G. Treatment of inflammatory and paraproteinaemic neuropathies // Curr. Drug targets Immune Endocr. Metabol. Disord. - 2004. - Vol. 4. - № 2. - P. 141-148.
8. Nobile-Orazio E., Gallia F., Terenghi F. How useful are anti-neural IgM antibodies in the diagnosis of chronic immune-mediated neuropathies? // J. Neurol. Sci. - 2008. - Vol. 266. - № 1-2. - P. 156-163.
9. Nobile-Orazio E. IgM paraproteinaemic neuropathies // Curr. Opin. Neurol. - 2004. - Vol. 17. - № 5. - P. 599-605.
10. Vallat J., Magy L., Richard L. Intranervous immunoglobulin deposits: an underestimated mechanism of neuropathies // Muscle Nerve. - 2008. - Vol. 38. - № 1. - P. 904-911.

2.2.6. Ретинальная дегенерация

Ретинальная дегенерация (РД) - редко встречающаяся паранеонластическая патология, которая проявляется избирательным поражением глаза. Наиболее частой причиной

ее развития является мелкоклеточный рак легких. Реже причиной РД оказывается злокачественная опухоль шейки матки, молочной железы, гортани или меланомы кожи. Выделяют три клинические формы РД: канцер-ассоциированная ретинопатия, меланомы-ассоциированная ретинопатия и ненеопластическая (идиопатическая) ретинопатия [5].

Патогенез РД связан с выработкой АТ к одному или нескольким ретинальным белкам. К числу медиаторов РД относят АТ к рековерину, альфа-энолазе, арестину, родопсину, титину, метофилину [2]. Наиболее часто (в 63,5 %) они обнаруживаются при канцер-ассоциированной ретинопатии, по сравнению с идиопатической ретинопатией у 41,1 % больных [1]. В организме человека данные АТ персистируют длительное время, от нескольких месяцев до нескольких лет. Наиболее изученными и специфичными для РД являются анти-рековериновые АТ. Доказано, что механизм их действия обусловлен пенетрацией ретинальных слоев сетчатки и поражением фоторецепторов и биполярных клеток [2]. Менее изучены АТ к альфа-энолазе. G. Ren и G. Adams в эксперименте на мышах показали, что введение этих АТ в стекловидное тело вызывает гибель ганглионарных клеток и истончение слоев ретинальной оболочки [6]. Важная роль в аутоиммунных реакциях глаза принадлежит системе комплемента, в частности интраокулярным комплемент-регуляторным протеинам. По мнению J. Sohn et al., активация фракции комплемента iC3e на ранней фазе реакции антиген - антитело при РД способна остановить внутриглазное воспаление и предупредить повреждение тканей [7].

Клинические проявления РД развиваются без видимой причины, остро либо подостро, в равной степени у мужчин и женщин, чаще в возрасте 50-60 лет. Типичным является безболезненное снижение зрения на один либо оба глаза, часто сопровождающееся выпадением полей зрения, фотопсиями или фотофобией [1, 8]. Другие неврологические и системные проявления болезни обычно отсутствуют. Течение РД прогрессирующее, возможны ее рецидивы [3].

В последующем у части пациентов развивается слепота вследствие атрофии зрительного нерва либо дегенерации ретинальных слоев без отложения пигмента [5]. Патоморфологически для этой патологии характерны потеря палочек и колбочек, воспалительная инфильтрация ретинального слоя сетчатки глаза.

Диагностика РД основывается на анализе клинической картины, анамнестических сведениях и скрининговом исследовании больных на предмет исключения онкопатологии, результатах офтальмологического (острота зрения, периметрия, внутриглазное давление, исследование глазного дна) и иммунологических исследований. Определенное значение имеет определение АТ к ретинальным протеинам: рековерину или альфа-энолазе. Однако, по мнению G. Adams et al., титр анти-рековериновых АТ коррелирует с выраженностью глазных симптомов, но не указывает на наличие ракового процесса [1]. Диагностическую пользу оказывают результаты электроретинографии, которая выявляет нормальный ответ от палочек сетчатки на периферии и уменьшение центрального или тотального ответа от колбочковидных зрительных клеток [8]. Проведение оптической когерентной томографии при РД позволяет обнаружить макулярный отек [3].

Дифференциальный диагноз РД проводят с неврологическими заболеваниями, протекающими с поражением зрительного анализатора (оптическая форма РС, оптикохиазмальный арахноидит, опухоль передней или задней черепной ямки), другой офтальмологической патологией (острым приступом глаукомы, невритом или ишемической оптикопатией зрительного нерва). Дифференциальная диагностика РД с другими паранеопластическими синдромами представлена в табл. 17.

Лечение РД проводят с помощью назначения КС путем системного либо локального (периокулярного) введения. По данным H. Ferguza et al., длительный прием КС приводит к улучшению у 100 % больных с канцер-ассоцииро-

**Т а б л и ц а 17. Дифференциальная диагностика РД
и других паранеопластических синдромов**

Паранеопластический синдром	Типичный пол и возраст	Локализация рака	Аутоантитела
Ламберта-Итона	мужчины > 40 лет	легкие	к потенциал-зависимым кальциевым каналам
подострая церебеллярная дегенерация	женщины > 60 лет	яичники	к клеткам Пуркинье (анти-У ₀)
лимбический энцефалит	мужчины < 40 лет	яички, простата	анти-Ма2
опсоклонус-миоклонус	девочки = мальчики, 1,5-2 года	нейробластома	анти-R;
невропатия с парапротеинемией	мужчины > 60 лет	кровь	анти-МАГ
ретикулярная дегенерация	мужчины = женщины, 50-60 лет	легкие	анти-рековерин-новые

ванной ретинопатией и у 54 % пациентов с идиопатической ретинопатией, из них в 24 % случаев улучшилась острота зрения, в 71 % - расширились поля зрения, в 55 % - уменьшился макулярный отек [4]. В последние годы появились единичные сообщения об эффективности блокаторов кальциевых каналов и адалимумаба в терапии РД [2]. М. Diaz-Cloris et al. наблюдали клиническое улучшение у 63 % больных с РД, резистентных к другим методам лечения, после подкожного назначения 40 мг адалимумаба еженедельно в течение года. По опыту авторов, препарат хорошо переносился и имел только локальные побочные эффекты в месте введения [3].

Прогноз в отношении зрения при РД неопределенный и различается от относительно стабильного состояния в течение многих лет до медленно прогрессирующего течения с полной утратой зрения [8].

Литература

1. *Adams G., Ren G, Weleber R.* Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy // *BMC Ophthalmol.* - 2004. - № 4, - P. 4-5.

2. *Alabduljalil T., Behbehani R.* Paraneoplastic syndromes in neuro-ophthalmology // *Curr. Opin. Ophthalmol.* - 2007. - Vol. 18. -№ 6. - P. 463-469.

3. *Diaz-Llopis M, Gacia-Delpech S., SalomD.* Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* - 2008. - Vol. 24. - № 3. - P. 351-361.

4. *Ferreya H., Jayasundera T., Khan K* Management of autoimmune retinopathy with immunosuppression // *Arch. Ophthalmol.* - 2009. - Vol. 127. - № 4. - P. 573-575.

5. *Heckenlively J., Ferreya H.* Autoimmune retinopathy: a review and summary // *Seinin. Immunopathol.* - 2008. - Vol. 30. - № 2. - P. 127-134.

6. *Ren G., Adams G.* Cellular targets of anti-alpha-enolase autoantibodies of patients with autoimmune retinopathy // *J. Autoimmun.* - 2004. - Vol. 23. - № 2. - P. 161-167.

7. *Sohn J., Bora P., Jha P.* Complement innate immunity and ocular disease // *Chem. Immunol. Allergy,* - 2007. - № 92. - P. 105-114.

8. *Weleber R., Watzhe R., Shults W.* Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with antienolase antibodies // *Am. J. Ophthalmol.* - 2005. - Vol. 139. - № 5. - P. 780-794.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С НЕУТОЧНЕННЫМ АУТОИММУННЫМ ПАТОГЕНЕЗОМ

В неврологической практике встречается ряд болезней, в патогенезе которых аутоиммунный фактор до конца не уточнен либо он играет роль только составляющего в механизмах развития этой патологии. К числу таких заболеваний на сегодняшний день относят нейросаркоидоз, синдром Толоза-Ханта и синдром хронической усталости. С такими пациентами имеют дело не только неврологи, но и другие специалисты, фтизиатры, терапевты, ревматологи, эндокринологи и др. В большинстве случаев эта патология распознается не своевременно, отчасти в силу ее мультидисциплинарного характера.

3.1. Нейросаркоидоз

Саркоидоз (болезнь Бека) - хроническое заболевание, характеризующееся образованием неказеозных гранулем в одном или нескольких органах. Впервые почти одновременно описан в конце XIX века норвежским дерматологом С. Воеск, французским дерматологом Е. Besnier и шведским врачом J. Schaumann. Саркоидоз распространен во многих странах мира с различной частотой на 100 тыс. населения: Англия - 1 случай, Польша - 3 случая, Франция - 10 случаев, Скандинавские страны - 64 случая [4,10]. Эта патология не встречается в Китае и тропической Африке. Поражаются лица любого возраста и пола. Отмечены расовые

отличия саркоидоза в Северной Америке, где эта патология встречается чаще у афроамериканцев, чем у европейцев (соотношение заболевших составляет 15 : 1). Отмечено значительное преобладание саркоидоза у ирландских женщин в Лондоне с частотой 200 случаев на 100 тыс. населения [10].

Этиология заболевания неизвестна. Большинство исследователей поддерживают теорию триггера, когда различные возбудители являются не этиологическими, а только провоцирующими факторами [1]. В патогенезе саркоидоза ведущим механизмом считают нарушения клеточного иммунного ответа к экзогенным АГ или аутоантигенам. Избыточная активация Т-хелперов (CD_{4+}) и их скопление в пораженном органе приводят к повышенной секреции лимфокинов, которые вместе с макрофагами участвуют в образовании гранулем. В пораженном органе соотношение CD_{4}/CD_{8} составляет 10 : 1, в то время как в неповрежденной ткани это соотношение обычно 2 : 1 [10]. Неспецифическая поликлональная активация В-клеток Т-хелперами приводит к гипергаммаглобулинемии, которая характерна для активного саркоидоза. Генерализация процесса происходит лимфогенным или гематогенным путем.

Клинические проявления заболевания носят мультисистемный характер и обусловлены поражением легких (90 %), кожи, глаз, медиастинальных лимфоузлов, селезенки, печени, костного мозга. Поражение нервной системы относится к числу атипичных проявлений саркоидоза и встречается только в 5-9 % всех случаев болезни [3, 11]. Начало нейросаркоидоза чаще подострое или хроническое. Возможно прогрессирующее либо рецидивирующее течение заболевания [6]. Гранулемы могут локализоваться в любом отделе ЦНС, ПНС, вегетативной нервной системы или крупных сосудах [13]. Поражается кора головного мозга (серое и белое вещество) и оболочки, мозжечок, спинной мозг, периферические корешки, нервы, симпатические ганглии. Клинические проявления заболевания неспецифичны. Тяжесть нейросаркоидоза обычно соответствует тяжести поражения

легких или внутригрудных лимфатических узлов, но может превалировать в проявления болезни. При псевдоопухоловом течении чаще встречаются жалобы на головную боль, головокружение, снижение зрения, шаткость при ходьбе, возможны парциальные судорожные приступы [4]. В структуре нейросаркоидоза преобладает патология ПНС. Чаще других (80 %) встречаются краниальные невропатии с одно- либо двусторонним поражением лицевого или зрительного нервов, которые проявляются снижением зрения, отеком диска зрительного нерва или асимметрией лица. Для нейросаркоидоза также характерно формирование преимущественно аксональных ПНП в виде сенсорных или сенсомоторных нарушений в конечностях. В этих случаях их причиной является механическая компрессия нервов гранулемой, воспалительная инфильтрация и (или) ишемия, связанная с некротическим васкулитом [14]. Реже (10 %) наблюдается гипоталамо-гипофизарный нейросаркоидоз, проявляющийся эндокринной либо зрительной дисфункцией, связанный с локализацией гранул в этой области [9, 11]. В единичных случаях описаны клинические проявления заболевания в форме дорсопатии, миелопатии, синдрома запястного канала, синдрома конского хвоста, бокового амиотрофического склероза, обструктивной гидроцефалии, хронического лимфоцитарного менингита, ганглионита гассерова узла, инфаркта головного мозга [6, 7, 13]. У части больных с нейросаркоидозом наблюдают признаки вегетативной дисфункции в форме гипо- или гипергидроза, диареи или запора, недержания или задержки мочи, ортостатической гипотензии [1].

Выделяют определенный, вероятный и возможный нейросаркоидоз. «Определенным» считают случаи нейросаркоидоза, когда при проведении биопсии выявляют характерные неказеозные гранулемы в пораженной нервной ткани. К «вероятным» относят случаи нейросаркоидоза, которые не доказаны морфологически, но подтверждены лабораторными данными и результатами МРТ. «Возможный»

иеросаркоидоз устанавливается при исключении других системных заболеваний [7].

Диагностика изолированного нейросаркоидоза существенно затруднена в связи с отсутствием специфичных лабораторных и инструментальных тестов. Иеросаркоидоз можно заподозрить у пациентов с мультисистемным саркоидозом (доказанным при помощи биопсии) в случае присоединения у них неврологической симптоматики [3]. Определенную диагностическую значимость имеет выявление признаков неспецифического воспалительного процесса в сыворотке крови и ЦСЖ [7]. Достаточно характерным для нейросаркоидоза считается повышение уровня ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови (70 %) и ЦСЖ (94-95 %) [5]. Изменения при МРТ обычно иеспецифичны и включают широкий спектр нарушений: перивентрикулярное поражение белого вещества, множественные или одиночные супра- или инфратенториальные очаги, округлой или овальной формы, повреждение оболочек, черепных нервов, спинного мозга [2].

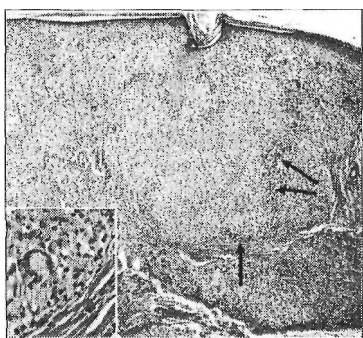


Рис. 33. Микрофотография при иеросаркоидозе: многочисленные большие гранулемы, состоящие из многоядерных эпителиоидных гистиоцитов (вставка), окруженные скоплениями лимфоцитов (указаны стрелками)

В комплекс обследования больных с нейросаркоидозом необходимо включать исследование бронхоальвеолярных смывов, в которых характерно изменение соотношения CD_4/CD_8 , КТ грудной клетки, бронхоскопию и биопсию пораженного органа. Патогномичным для нейросаркоидоза изменением при проведении биопсии считают обнаружение множественных несекретирующих эпителиоидноклеточных гранул различной формы без признаков казеозного некроза (рис. 33).

Дифференциальная диагностика нейросаркоидоза проводится с другими клиническими формами грануломатозного воспалительного процесса (грануломатоз Вегенера, другие системные или изолированные васкулиты) и широким кругом клинических форм первичного поражения нервной системы.

Препаратами первой линии в лечении нейросаркоидоза считают назначение КС. В качестве монотерапии назначают метилпреднизолон в дозе 1000 мг внутривенно капельно ежедневно три дня, затем преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 6-8 недель [1, 3]. У пациентов с высоким риском прогрессирования процесса либо при рецидивирующем течении оправдана схема сочетания КС с другими иммуносупрессантами (метотрексат, азатиоприн) [6]. При отсутствии эффекта показана эффективность инфликсимаба (5 мг/кг внутривенно на 1, 2, 6-й неделе, затем каждые 6-8 недель) и микофенолата мофетила (1000 мг внутривенно). При использовании данных медикаментов положительный клинический результат достигается спустя 3-4 недели и подтверждается результатами МРТ головного мозга [8]. В случаях прогрессирования заболевания либо при выраженных побочных эффектах от перечисленных препаратов описан позитивный эффект лучевой терапии головы [9].

Прогноз при нейросаркоидозе относительно благоприятный с выходом на стойкую ремиссию у большинства больных. В 20 % случаев возможны рецидивы с появлением новой симптоматики. Летальность при нейросаркоидозе составляет около 10 % [10].

Литература

1. *Визель А. А.* Саркоидоз: достижения и проблемы // Пульмонология. - 2006. - № 6. - С. 5-8.
2. *Fels C, Riegel A., Javaheripour-Otto K,* Neurosarcoidosis: finding in MRI // Clin. Imaging. - 2004. - Vol. 28. - № 3. - P. 166-169.
3. *Hoisma E., Faber C, Drent M.* Neurosarcoidosis: a clinical dilemma // Lancet Neurol. - 2004. - Vol. 3. - № 7. - P. 397-407.

4. *Joseph F, Scolding N.* Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* - 2009. - Vol. 80. - № 3. - P. 297-304.

5. *Houry J., Wellik K., Demaerchalk B.* Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of central nervous system sarcoidosis // *Neurologist.* - 2009. - Vol. 15. - № 2. - P. 108-111.

6. *Koczman J., Rouleau J., Gaunt M.* Neuro-ophthalmic sarcoidosis: the University of Iowa experience // *Semin. Ophthalmol.* - 2008. - Vol. 23. - № 3. - P. 157-168.

7. *Marangoni S., Argentiero V., Tavolato B.* Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy // *J. Neurol.* - 2006. - Vol. 253. - № 4. - P. 488-495.

8. *Moravan M., Segal B.* Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil // *Neurology.* - 2009. - Vol. 72. - № 4. - P. 337-340.

9. *Motta M., Ahngi F., Bolognesi A.* Remission of refractory neurosarcoidosis treated with brain radiotherapy: a case report and literature review // *Neurologist.* - 2008. - Vol. 14. - № 2. - P. 120-124.

10. *Pathology* / Ed. E. Rubin, J. Farber. - Philadelphia, 1994. - P. 600-602.

11. *Pillai P., Ray-Chaudhury A., Ammirati M.* Solitary pituitary sarcoidosis with normal endocrine function: case report // *J. Neurosurg.* - 2008. - Vol. 108. - № 3. - P. 591-594.

12. *Scott T., Yandora K., Valery A.* Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients // *Arch. Neurol.* - 2007. - Vol. 64. - № 5. - P. 691-696.

13. *Spenser T., Campellone J., Maldonado I.* Clinical and magnetic resonance imaging manifestations of neurosarcoidosis // *Semin. Arthritis. Rheum.* - 2005. - Vol. 34. - № 4. - P. 649-661.

14. *Vital A., Laqueny A., Ferrer X.* Sarcoid neuropathy: clinicopathological study of 4 new cases and review of the literature // *Clin. Neuropathol.* - 2008. - Vol. 27. - № 2. - P. 96-105.

3.2. Синдром Толоза-Ханта

Синдром Толоза-Ханта (СТХ, болезненная офтальмоплегия, синдром верхней глазничной щели) впервые описан испанским неврологом **Е. Tolosa в 1954 г.**, дополнен английским врачом **W. Hunt в 1961 г.** [6, 15]. Проявляется поражением структур, проходящих через верхнюю глазничную щель: глазничная артерия и вена, отводящий, блоковый, глазо-

двигательный нервы, первая ветвь тройничного нерва и прилегающий кавернозный синус. Согласно критериям, разработанным International Headache Society (2004), диагноз СТХ обоснован в случаях выявления гранулем наружной стенки кавернозного синуса при МРТ головного мозга либо проведении биопсии [10]. При отсутствии изменений на МРТ более правомочен термин «синдром верхней глазничной щели». Заболевание встречается во всех странах мира, у лиц различного возраста и национальности, его течение лишено сезонных различий [8]. Истинная частота СТХ неизвестна в связи с его полиморфным и полиэтиологическим характером. По мнению большинства исследователей, заболевание относится к числу редких неврологических синдромов [1, 2, 10]. По нашим данным, пациенты с диагнозом СТХ составляют 0,42 % среди всех больных, госпитализируемых в общеневрологический стационар.

Патогенез СТХ окончательно не изучен. В литературе преобладает мнение об его аутоиммунном механизме. В его пользу свидетельствуют рецидивирующий характер течения, сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, изменение клеточного и гуморального иммунитета, высокий уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 и фактора некроза опухоли-альфа), белково-клеточная диссоциация в ЦСЖ [2, 12]. Не ясен основной АГ, лежащий в основе аутоиммунных реакций при СТХ. К числу возможных антигенов относится эндотелий ветвей внутренней сонной артерии либо эпителиоидная ткань, выстилающая верхнюю глазничную щель и наружную стенку кавернозного синуса. Ведущим патогенетическим механизмом развития клинических проявлений СТХ является воспалительная инфильтрация отмеченных выше анатомических образований, иногда с образованием мелких гранулем, локализованных в наружной стенке кавернозного синуса и явления периартериита мелких ветвей внутренней сонной артерии (9, 11, 15). Существует ряд заболеваний, способных имитировать СТХ. Кроме того, у 32 % больных выявить

его причину не удается, и такие случаи трактуются как идиопатические [2].

Клинические проявления заболевания чаще развиваются остро или подостро, после перенесенных накануне вирусных инфекций, переохлаждения, повышения АД, реже без видимой причины. С одинаковой частотой поражаются левая и правая сторона, однако, процесс всегда бывает односторонним. Как правило, первым неврологическим симптомом при СТХ является головная боль различной интенсивности, локализуемая ретробульбарно, в лобной, надбровной или височной областях. Болевой синдром в этом случае обусловлен раздражением I ветви тройничного нерва, идущего рядом со стволом глазодвигательного нерва. Следует учитывать атипичные (безболевые) варианты СТХ, связанные с локализацией патологического процесса до вхождения тройничного нерва в кавернозный синус [1]. Спустя несколько дней, реже одновременно с болью присоединяются двоение, косоглазие и ограничение подвижности глазного яблока на стороне боли. Направление диплопии и страбизм зависят от заинтересованного черепного нерва. Чаще наблюдается двоение при взгляде прямо, внутрь и вверх, вследствие поражения III черепного нерва. Остальные глазодвигательные нервы вовлекаются в патологический процесс в разнообразных сочетаниях. Отсутствие мидриаза при поражении глазодвигательного нерва может быть связано с одновременным поражением перикаротидных симпатических волокон [15]. При поражении всех нервов, проходящих через верхнюю глазничную щель, развивается тотальная офтальмоплегия, но это отмечается только у каждого четвертого больного [2]. Чаще встречаются неполные формы СТХ, при которых в патологический процесс в различных сочетаниях вовлекаются отводящий, блоковый, глазодвигательный и I ветвь тройничного нерва. Формирование неполных клинических вариантов СТХ связано с частичным поражением верхней глазничной щели, в которой отводящий нерв располагается латерально, глазо-

двигательный нерв - в средней, а блоковый - в верхней части. Описаны варианты СТХ с изолированным поражением отдельных черепных нервов. Так, А. Kikuchi et al. [7] среди 118 больных с СТХ в 5,1 % случаев наблюдали изолированное поражение отводящего нерва.

При локализации процесса в области вершины орбиты данные неврологические симптомы сочетаются с нарушением зрения, что клинически проявляется отеком или атрофией диска зрительного нерва либо центральной скотомой [1]. Частыми офтальмологическими симптомами СТХ являются экзофтальм и хемоз (отек и покраснение конъюнктивы глаза), развитие которых связано с инфильтрацией ретробульбарной клетчатки, а также затруднением венозного оттока из орбиты. В отличие от орбитального миозита или тромбоза кавернозного синуса эти симптомы при СТХ никогда не являются ведущими и не достигают выраженной степени [2]. Других неврологических синдромов, характеризующих поражение нервной системы вне каротидного синуса (пирамидного, гипертензионного, мозжечкового, псевдобульбарного, когнитивного), либо системных реакций при тщательном обследовании больных с СТХ не отмечается. Достаточно часто (в 28 %) при этом заболевании наблюдается рецидивирующее течение, когда сходная неврологическая симптоматика в различные сроки (от 6 мес. до 11 лет) повторяется на той же, реже - на противоположной стороне лица [2].

В диагностике СТХ основную роль отводят методам нейровизуализации, так как проведение биопсии транс - сфеноидальным доступом обычно ограничено. Т. Ozawa et al. [11] предложили МРТ-критерий СТХ: наличие в стенке кавернозного синуса патологической ткани, изоинтенсивной в T_{1w} режиме и гиперинтенсивной в T_{2w} режиме (рис. 34). По данным Mantia La L. et al. [10], воспалительная инфильтрация или гранулемы в области кавернозного синуса при МРТ обнаружены в 44 (35 %) из 124 случаев СТХ. Naque T. L. et al. при МРТ выявляли маленькие очаги,

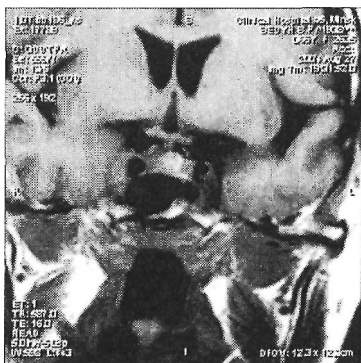


Рис. 34. МРТ головного мозга у больного с аутоиммунным СТХ: в области наружной стенки кавернозного синуса определяются гиперинтенсивные на T_{2w} очаги до 6 мм в диаметре, прилегающие к левой внутренней сонной артерии

белково-клеточная диссоциация с повышением уровня белка до 1,5 г/л [2].

Дифференциальная диагностика СТХ проводится с широким кругом неврологических и соматических заболеваний: бактериальным, вирусным и грибковым воспалением наружной стенки кавернозного синуса или мозговых оболочек; опухолями мозга и орбиты; сосудистыми мальформациями или диссекцией ветвей внутренней сонной артерии; тромбозом, лимфомой, эпидермоидной кистой кавернозного синуса; орбитальным миозитом, саркоидозом, гранулематозом Вегеиера, узелковым полиартериитом, некоторыми заболеваниями крови, офтальмической мигренью и др. [1-3, 5, 12, 14]. Вторичный (симптоматический) характер среди всех случаев заболевания составляет 29,2-31 % [2, 10]. По мнению Gladstone J. P. [5], диагноз СТХ может быть установлен только путем исключения заболеваний со сходной клинической картиной.

Первичные опухоли головного мозга (аденома гипофиза, менингиома крыла основной кости, краниофарингиома,

примыкающие к краниальным нервам без распространения на кавернозный синус. При проведении МРТ в динамике после приема глюкокортикоидов авторы обнаруживали их полное исчезновение, что позволяет предположить воспалительный (гранулематозный) характер данных очагов [4]. Lin С. С. и Tsai J. J. выявили линейную корреляцию между числом черепных нервов и объемом поражения кавернозного синуса [9]. В ЦСЖ у больных с СТХ в 44 % случаев выявляется умеренная

Таблица 18. Основные причины вторичного СТХ

Нозологические формы	Количество больных	%-ное соотношение
сосудистые мальформации	21	14%
опухоли мозга и орбиты	14	8%
ограниченные пахименингиты	5	3%
орбитальный миозит	4	2,6
тромбоз кавернозного синуса	1	0,6
узелковый нолиартериит	1	0,6

иевринома) или метастазы в головной мозг, кости черепа или орбиту чаще развиваются подостро с появления экзофтальма, хемоза и тотальной офтальмоплегии. При этом на МРТ головного мозга или костях свода и основания черепа выявляется гиперинтенсивный очаг (очаги), иногда с перифокальным отеком (рис. 35).

Среди сосудистых мальформации чаще встречаются аневризмы или каротидно-кавернозные соустья. Артерио-венозные аневризмы внутренней сонной артерии почти всегда развиваются остро на фоне декомпенсации артериальной гипертензии. Преобладают пациенты с супраклиноидной, реже отмечается инфраклиноидная локализация аневризм (рис. 36). Для них болевой синдром, экзофтальм и хемоз не характерны. В отличие от других локализаций аневризм в головном мозге эта патология редко сопровождается субарахноидальным кровоизлиянием, поскольку стенки кавернозного синуса препятствуют увеличению аневризмы и предохраняют ее от разрыва. Встречаются

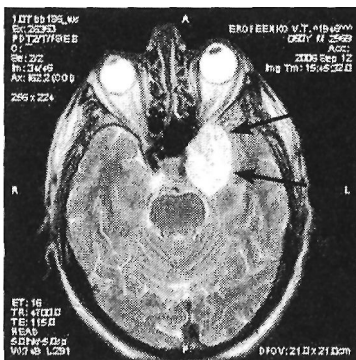


Рис. 35. МРТ головного мозга больного Е., 60 лет с диагнозом менигеома крыла основной кости: в медиобазальных отделах левой височной области выявляется неоднородное образование 39X31^x39 мм, прилегающее к внутренней сонной артерии

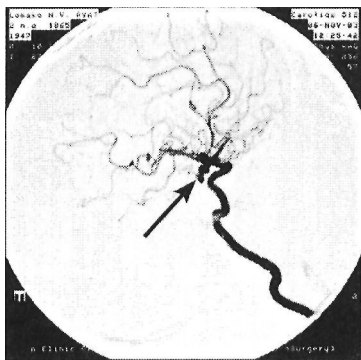


Рис. 36. КАГ больной Л., 56 лет: двухдольчатая аневризма супраклиноидного отдела правой внутренней сонной артерии и мешотчатая аневризма правой средней мозговой артерии

началом после перенесенных инфекций и отсутствием общемозговых, общеинфекционных и менингеальных знаков.

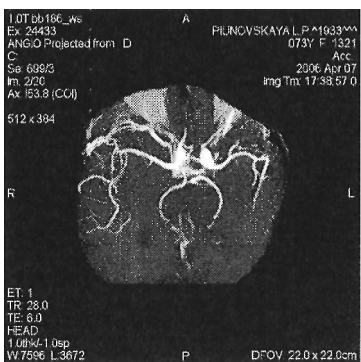


Рис. 37. МР-ангиография больной П., 73 года, с диагнозом каротидно-кавернозное соустье: отмечено повышение сигнала от правого кавернозного синуса с наличием умеренного расширения впадающих в него вен

случаи спонтанного тромбообразования аневризм. Каротидно-кавернозные соустья развиваются подостро без видимой причины или после незначительной травмы головы. Проявляются развитием офтальмоплегии, пульсирующим экзофтальмом, шумом в орбите, сосудистыми нарушениями в переднем отрезке глаза, изменением анатомического построения сосудов при МР-АГ (рис. 37).

Ограниченные пахименингиты на основании мозга характеризуются острым началом

после перенесенных инфекций и отсутствием общемозговых, общеинфекционных и менингеальных знаков. Подтверждением этого заболевания является обнаружение умеренного лимфоцитарного плеоцитоза в ЦСЖ либо воспалительная инфильтрация твердой мозговой оболочки при проведении биопсии [3].

В единичных случаях СТХ имитирует тромбоз кавернозного синуса. Для этой патологии характерны подострое развитие тотальной офтальмоплегии, выраженный хемоз, экзофтальм. При МРТ головного мозга отмечаются гиперинтенсивная тень

в проекции кавернозного синуса и расширение глазничной вены (рис. 38).

Орбитальные миозиты отличаются интенсивным характером болей в орбите, развитием выраженного экзофтальма, хемоза и диплопии только в одном направлении. При МРТ орбиты характерно появление одностороннего увеличения в объеме внутренних мышц глаза (рис. 39).

Очень редко СТХ представляет проявления системных заболеваний, в частности гранулематоза Вегенера либо узелкового полиартериита. При этой патологии СТХ сочетаются с изменениями органов дыхания, ЛОР-патологией и полиорганной симптоматикой (поражением глаз, почек, кожи, костно-мышечной системы, желудочно-кишечного тракта). Характерным лабораторным тестом заболевания является наличие антител к цитоплазме нейтрофилов в 97 % случаев [1]. По мнению Р. Thajeb [14], в ряде случаев СТХ представляет ограниченную форму гранулематоза Вегенера.

Особого внимания заслуживают случаи идиопатического СТХ, как правило, начинающиеся в пожилом

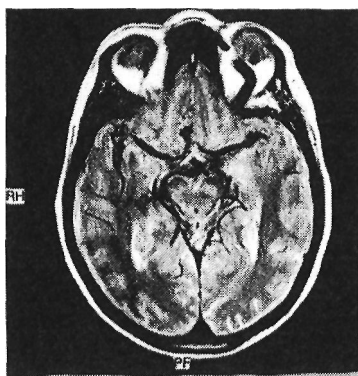


Рис. 38. МРТ головного мозга больной с диагнозом тромбоз кавернозного синуса слева: выраженное расширение глазничной вены

либо узелкового полиартериита. При этой патологии неврологические симптомы

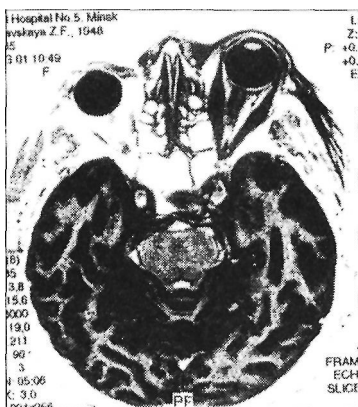


Рис. 39. МРТ ГОЛОВНОГО мозга больной с диагнозом орбитальный миозит: значительное увеличение в объеме внутренних мышц левого глаза

возрасте, при которых воспалительные или аутоиммунные причины отсутствуют, болевой синдром не выражен, а МРТ головного мозга в норме, либо эти изменения не специфичны. За такими пациентами требуется катамнестическое наблюдение с целью исключения иного генеза заболевания [2].

Лечение СТХ заключается в назначении иммуносупрессивной терапии. Большинство исследователей указывают на высокую эффективность КС при данной патологии. Однако относительная редкость СТХ не позволяет проводить плацебоконтролируемые исследования. Обычно назначают преднизолол или его аналоги (медрол) в таблетках в дозе 1-1,5 мг/кг веса либо внутривенно 500-1000 мг/сут, 3-5 инфузий [2, 4-6]. Следует учитывать, что КС, хотя в меньшей степени, эффективны при других патологических состояниях: аневризмах, опухолях и менингитах.

Прогноз при СТХ зависит от своевременной диагностики и адекватного лечения основной этиологической причины, вызвавшей заболевание. При аутоиммунном СТХ прогноз благоприятный. Практически у всех больных под влиянием лечения наступает полный регресс неврологической симптоматики, хотя и возможны рецидивы.

Литература

1. Дамулин И. В., Локшина А. Б., Артемьев Д. В. Синдром болевой офтальмоплегии, обусловленный гранулематозом Вегенера // Неврол. журн. - 2002. - № 5. - С. 29-35.
2. Пономарев В. В. Синдром Голоза-Ханта - неврологический хамелеон // Междунар. неврол. журн. - 2007. - № 6. - С. 78-83.
3. Bosch J., Ortega-Aznar A., Tintore M. Hypertrophic pachymeningitis. A review of the histories of two cases and pathological relationship with the Tolosa-Hunt syndrome and the orbital pseudotumor // Rev. Neurol. - 2000. - Vol. 31. - № 10. - P. 946-951.
4. Hague T. L., Miki Y., Kashii S. II Dynamic MR imaging in Tolosa-Hunt syndrome // Eur. J. Radio). - 2004. - Vol. 51. - № 3. - P. 209-217.

5. Gladstone J. P., Dodick D. W. Painful ophthalmoplegia: overview with a focus on Tolosa-Hunt syndrome // Curr. Pain Headache Rep. - 2004. - Vol. 8. - № 4. - P. 321-329.

6. Hunt W. E., Meagher J. N. *Le Fever If*. U. Painful ophthalmoplegia. It's relation to indolent inflammation of the cavernous sinus // Neurology. - 1961. - № 11. - P. 56-62.

7. Kilaichi A., Shiga Y, Onodera J. A case of Tolosa-Hunt syndrome starting from abducens nerve palsy alone // Rinsho. Shinkeigaku. - 2001. - № 6. - P. 296-298.

8. Klein L. B., Hoyt W. F. The Tolosa-Hunt syndrome // J. Neur. Neuros. Psych. - 2001. - Vol. 71. - № 5. - P. 577-582.

9. Lin C. C., Tsai J. J. Relationship between the number of involved cranial nerves and percentage of lesions located in the cavernous sinus // Eur. Neurol. - 2003. - Vol. 49. - № 2. - P. 98-102.

10. Mantia La L., Curone M., Rapoport A. M. Tolosa-Hunt syndrome: critical literature review based on INS 2004 criteria // Cephalgia. - 2006. - Vol. 26. - № 7. - P. 772-781.

11. Ozawa T., Minakawa T., Sailo A. MRA demonstration of «periarteritis» in Tolosa-Hunt syndrome // Acta Neurochir. - 2001. - № 3. - P. 309-312.

12. Tanaka Y, Tsukamoto N., Sakuraya M. Autoimmune neutropenia accompanied by Tolosa-Hunt syndrome // Rinsho. Ketsueki. - 1999. - Vol. 40. - № 11. - P. 1168-1173.

13. Tessitore E., Tessitore A. Tolosa-Hunt syndrome preceded by facial palsy // Headache. - 2000. - Vol. 40. - № 5. - P. 393-396.

14. Thajeb P., Tsai J. Cerebral and oculorhinal manifestations of a limited form of Wegener's granulomatosis with c-ANCA-associated vasculitis // J. Neuroimaging. - 2001. - Vol. 11. - № 1. - P. 59-63.

15. Tolosa E. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoid aneurysm // J. Neur. Neuros. Psych. - 1954. - Vol. 17. - P. 300-302.

3.3. Синдром хронической усталости

Синдром хронической усталости (СХУ, миалгический энцефаломиелит, *chronic fatigue syndrome*) как отдельная нозологическая форма выделен в провинции Онтарио (Канада) в 1984 г. у группы молодых бизнесменов, отметивших выраженную усталость во время проведения научно-практической конференции. В последующем СХУ

распространился по миру с катастрофической скоростью. В настоящее время, по данным национальных регистров, в мире страдает СХУ более 33 млн человек, или один из 400 [2]. Этой патологии подвержены лица обоего пола в широком возрастном диапазоне от 16 до 74 лет, однако в 80 % случаев СХУ преобладает у женщин 25-45 лет [12]. Отмечен повышенный риск развития данной патологии у лиц с низким уровнем образования и индексом массы тела, а также среди людей, занимавшихся тяжелым физическим трудом в детстве [6]. СХУ наиболее широко распространен в экономически развитых странах. Так, в 2008 г., по данным L. Logusso et al, СХУ в США страдает 800 тыс. человек, в Великобритании с этим диагнозом насчитывается 240 тыс. пациентов [8]. Гораздо реже СХУ встречается в регионах с низким уровнем жизни. Cho H. J. et al. сравнили 3914 и 2435 больных, обратившихся за помощью в первичное медицинское звено (primary care clinic) в Бразилии и Великобритании. При этом бразильскими специалистами СХУ установлен в 16,2 % случаев, их британскими коллегами - в 55,1 %. По мнению исследователей, такая достоверная разница в диагностике СХУ связана с различными социодемографическими и социоэкономическими характеристиками населения этих стран [4].

К настоящему времени известно, что СХУ может быть первичным (идиопатическим) либо носить вторичный характер, наблюдаясь в структуре широкого круга соматических, психосоматических и неврологических заболеваний. Несмотря на многочисленные исследования, точные причины и механизмы развития СХУ не установлены, его клинические проявления и диагностические тесты лишены специфичности, дифференцированные методы лечения не разработаны.

Патогенез СХУ до сих пор окончательно не понятен. Существует пять основных гипотез возникновения данной патологии: 1) иммунная; 2) вирусная; 3) нейрофункциональная; 4) нейроэндокринная; 5) наследственная.

Основной гипотезой развития СХУ считают аутоиммунные нарушения к пока не установленному АГ. Иммуно-

ный дисбаланс при СХУ касается изменений клеточного, гуморального иммунитета, цитокинового профиля и компонента. В проводимых исследованиях отмечены снижение функции натуральных киллеров и ответа Т-лимфоцитов к митогенам, увеличение CD8 + цитотоксических Т-лимфоцитов и CD38, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 и б, фактора некроза опухоли-альфа), Ig субклассов G₁ и G₃ [3, 8]. Выявлены нарушения, касающиеся появления антисеротониновых, антимикротубулярных АТ и АТ к антиму斯卡риновым холинергическим рецепторам. Изучена роль антинуклеарных антител (ANA), которые обнаруживаются у 15-25 % больных с СХУ. M. Nishikai et al. выявили специфические для этой патологии АТ, представляющие протеины 64/48 кД, которые авторы обнаружили у 13 % из 114 пациентов с СХУ и 0 % у здоровых субъектов [9]. Эти АТ чаще обнаруживались у пациентов с гиперемией и нарушениями концентрации внимания. Однако выявленные нарушения иммунитета, вероятно, носят неспецифический характер, отражая лишь изменения иммунного ответа.

В пользу вирусной теории СХУ свидетельствуют его нередкое появление после перенесенных респираторных инфекций или гриппа, «вспышки» у группы контактирующих между собой лиц, обнаружение определенных возбудителей, которые способны длительно персистировать в организме человека. В качестве потенциальных причин СХУ рассматривают вирусы Эпштейна-Барра, герпеса, кори, краснухи. Однако отсутствие повышения титра АТ к указанным вирусам в процессе болезни указывает на то, что данные вирусы могут лишь провоцировать СХУ, но не способствуют его длительному течению.

Нейрофункциональная теория СХУ рассматривает центральные и периферические механизмы формирования усталости. Центральные нарушения при СХУ касаются снижения функциональной активности отдельных участков головного мозга (кора, лимбическая система, базальные ганглии, ствол) за счет ухудшения метаболизма нейронов,

разобщения связей между корковыми и подкорковыми структурами [1]. Периферические нарушения связывают с энергетическим дефицитом митохондрий, чрезмерным антиоксидантным стрессом в ответ на физическое напряжение, дисфункцию ноцицепции скелетной мышцы, нарушения работы ионных каналов в мембране мышечных клеток, что отчасти позволяет объяснить патологическую мышечную утомляемость при СХУ [2, 3].

Нейроэндокринная теория рассматривает утомляемость как нарушение обратной связи в нейроэндокринной системе. Доказано, что при СХУ нарушается функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (нейробиологической стрессовой системы), что проявляется у больных с СХУ снижением содержания гормонов гипофиза и надпочечников, вазоактивных нейропептидов [11]. Однако подобные изменения встречаются при многих хронических заболеваниях, таких как онкопатология, РС, болезнь Паркинсона и др.

В пользу генетической теории СХУ свидетельствуют данные, полученные J. Kerr et al. из Университета Святого Георгия (Лондон) в завершеном исследовании, результаты которого опубликованы в конце 2008 г. [7]. Комплексное изучение 88 человеческих генов у пациентов с СХУ позволило авторам выявить 7 подтипов заболевания, каждый из которых помимо повышенной утомляемости характеризовался преобладанием определенных симптомов болезни. Клиническими особенностями первого подтипа являются депрессия, тревога, снижение памяти и внимания, мышечные и суставные боли. Второй подтип характеризуется скелетно-мышечными болями, ослаблением памяти и внимания. Третий подтип отличается только незначительной общей слабостью. Четвертый подтип проявляется снижением памяти и умеренными болезненными ощущениями в теле. При пятом подтипе преобладают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, а также мышечные и суставные боли. Шестой подтип диагностируется при состоянии общей усталости. При седьмом подтипе ведущими

проявлениями оказываются скелетно-мышечные боли, различные инфекции (часто хронический тонзиллит), нарушения сна, памяти, депрессия и тревога. Авторы доказали, что самыми частыми разновидностями СХУ являются 4-й и 6-й подтипы, а 1, 2 и 7-й подтипы клинически более выражены. Но даже это масштабное исследование не ответило на важный вопрос: имеет ли место генетическая предрасположенность у пациентов с СХУ либо нарушения на генном уровне у них произошли в результате воздействия различных внешних факторов.

Таким образом, СХУ пока можно характеризовать как мультифакториальный синдром. При этом у каждого конкретного больного может иметь место сочетание нескольких факторов, которые рассматриваются *как* триггеры заболевания [2].

Основным клиническим проявлением СХУ являются общая слабость, усталость, быстрая утомляемость и «желание отдохнуть», которые продолжаются в течение 6 месяцев и более. Указанные признаки возникают постепенно на фоне полного здоровья либо после стрессов или перенесенных респираторных инфекций. При этом данные симптомы нельзя объяснить текущей физической нагрузкой, болезнями внутренних органов или нервной системы [6]. Чувство усталости резко усиливается после физической либо умственной нагрузки, не облегчается отдыхом или сном, существенно ограничивает повседневную активность пациента, снижает работоспособность и ухудшает качество его жизни. Усталости часто сопутствуют снижение концентрации внимания, памяти на текущие события, ухудшение настроения, необъяснимая тревога, повышенная дневная сонливость и прерывистый ночной сон, общая мышечная слабость, либо слабость определенных мышечных групп, мигрирующие боли различной интенсивности и локализации (голова, позвоночник, туловище, конечности, мышцы, суставы). Реже встречаются боли в животе и нарушение стула, напоминающие «синдром раздраженного кишечника», снижение либо повышение массы тела, потливость,

кожные высыпания, почти постоянный субфебрилитет и увеличение лимфатических узлов [3, 5, 12]. Большинство больных могут справляться с профессиональной или обычной домашней работой, но совершенно не в состоянии выполнить нагрузку, требующую дополнительных усилий или овладения новой информацией. При объективном осмотре у таких пациентов обычно не удается обнаружить значимой соматической или неврологической патологии либо выявляются симптомы, характерные только для основного заболевания (при вторичном характере СХУ). Течение заболевания чаще характеризуется отсутствием прогрессирования. Неясность картины в зависимости от преобладания симптомов заставляет пациентов обращаться к различным специалистам: неврологу, психиатру, ревматологу, инфекционисту, терапевту, хирургу и др. При этом проводимое обследование обычно не выявляет каких-либо серьезных нарушений организма, что усугубляет у таких больных раздражительность, тревогу, депрессию и даже агрессию, направленную против медицинских работников или близких.

Распознавание СХУ остается достаточно сложной задачей. К сожалению, сегодня СХУ в значительной мере является только клиническим диагнозом, поскольку отсутствуют характерные лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие его подтвердить. Диагностика СХУ основана на жалобах, анамнезе заболевания, субъективной и объективной оценке умственной и физической утомляемости. Субъективные методы оценки утомляемости заключаются в заполнении опросников и шкал. Наиболее часто используется шкала оценки тяжести утомляемости (*4-item Abbreviated Fatigue Questionnaire*), которая обладает достаточно высокой степенью надежности и достоверности [10]. Однако большинство шкал имеют существенные недостатки, так как результаты заполнения опросников подвержены влиянию импульсивности, а на их результаты влияют такие факторы, как депрессия, боль или сонливость. Объективная оценка мышечной утомляемости основана на срав-

нении определенных параметров до и после физической нагрузки. Наиболее простым методом является оценка максимальной силы в начале и конце сокращения мышц кисти. С целью подтверждения мышечной утомляемости используют электрофизиологические методики, такие как ЭМГ, ЭНМГ, транскраниальная магнитная стимуляция и соматосенсорные вызванные потенциалы [10]. Основным способом оценки умственной утомляемости является использование теста на сложение цифр, воспринимаемых на слух (*Pased Auditory Serial Addition Test*).

В дифференциальной диагностике СХУ важную роль играет исключение других заболеваний со сходной клинической картиной. Важно разграничить СХУ от физиологической утомляемости, которой подвержено большинство здоровых людей, испытывающих большие нервно-психические либо физические перегрузки. В последнем случае утомляемость не носит длительный характер, при этом качество жизни и повседневная активность не изменяются, а даже кратковременный отдых приносит им облегчение. В случаях вторичного характера СХУ его клиническая картина дополняется симптомами основного заболевания и подвергается регрессу на фоне специфической терапии. СХУ наблюдается при широком круге хронических соматических и неврологических болезней. Среди последних следует отметить ряд аутоиммунных заболеваний, таких как РС, миастения гравис, демиелинизирующие ПНП, при которых присоединение СХУ к основным клиническим симптомам болезни существенно ухудшает их течение. Схожими клиническими признаками сопровождается фибромиалгия, при которой морфологический субстрат также пока не установлен.

Лечение СХУ включает лекарственные и немедикаментозные методы. Несмотря на имеющуюся утомляемость, важны роль физической нагрузки, планирование режима дня. Специальной диеты при СХУ не существует, однако важно придерживаться нормальной массы тела, так как

избыточный вес требует дополнительных усилий при выполнении движений и тем самым способствует усугублению утомляемости. Важную роль играют психотерапевтические методы. В каждом случае необходимо повторно информировать больного о характере имеющегося у него заболевания, его происхождении и прогнозе. Следует без особой нужды избегать повторных сложных технических исследований, которые могут усугублять тревогу и подозрение у больного на наличие у него тяжелого и неизлечимого заболевания. Несомненный вред наносят длительный постельный режим и повторные госпитализации в специализированный стационар. В ряде случаев позитивный эффект достигается проведением иглорефлексотерапии, стимулирующих водных процедур, таких как циркулярный душ. Среди лекарственных средств препаратами выбора являются амантадины (мидантан, ПК-Мерц), ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, венлафаксин), высокодозные витамины группы В (мильгамма, нейрорубин), биостимуляторы (эхинококк, пантокрин, женьшень), агонисты ренин-ангиотензиновой системы или адренергические агонисты [2]. Следует избегать назначения дорогостоящих и абсурдных по механизму действия лекарственных средств.

Повседневная клиническая практика показывает, что в Беларуси диагноз СХУ устанавливается редко. В первую очередь это связано с недостаточной информированностью врачей о его клинических симптомах. Исходя из общемировой медицинской статистики, в нашей стране должно быть не менее 200 тыс. таких больных. А пока, в подавляющем большинстве случаев, СХУ ошибочно трактуют как невроз, распространенный остеохондроз позвоночника (несмотря на молодой возраст!!!), вегетативную дистонию, дисциркуляторную энцефалопатию, полиостеоартроз и др., назначая «соответствующее» лечение.

Прогноз при СХУ чаще благоприятный, однако зависит от своевременной диагностики и исключения заболеваний, требующих иных подходов лечения.

Литература

1. *Елагина И. А., Шмидт Т. Е.* Утомляемость при рассеянном склерозе // Неврол. журн. - 2008. - № 1. - С. 37-44.
2. *Bain W.* Treating Chronic Fatigue states as a disease of the regulation of energy metabolism // Med. Hypotheses. - 2008. - Vol. 71. - № 4. - P. 481-488.
3. *Bassi N., Amiral D., Amiral II.* Chronic fatigue syndrome: characteristics and possible causes for its pathogenesis // Isr. Med. Assoc. J. - 2008. - Vol. 10. - № 1. - P. 79-82.
4. *Cho II. J., Menezes P. R., Bhugra D.* The awareness of chronic fatigue syndrome: a comparative study in Brazil and the United Kingdom // J. Psychosom. Res. - 2008. - Vol. 64. - № 4. - P. 351-355.
5. *Gur A., Oktayoglu P.* Central nervous system abnormalities in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new concepts in treatment // Curr. Pharm. Des. - 2008. - Vol. 14. - № 13. - P. 1274-1294.
6. *Harvey S. B., Wadsworth M., Wessely S.* Etiology of chronic fatigue syndrome: testing popular hypotheses using a national birth cohort study // Psychosom. Med. - 2008. - Vol. 70. - № 4. - P. 488-495.
7. *Kerr J. R., Burke B., Petty R.* Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes // J. Clin. Pathol. - 2008. - Vol. 61. - № 6. - P. 730-739.
8. *Lorvssol., Mikhaylova S. V., Capelli E.* Immunological aspects of chronic fatigue syndrome // Autoimmim. Rev. - 2008.
9. *Nishikai M.* Antinuclear antibodies in patients with chronic fatigue syndrome // Nippon. Rinsho. - 2007. - Vol. 65. - № 6. - P. 1067-1070.
10. *Zwarts M. J., Bleijenberg G., van Engelen B. G.* Clinical neurophysiology of fatigue // Clin. Neurophysiol. - 2008. - Vol. 119. - № 1. - P. 2-10.
11. *Van Hondenhove B., Verheyen L., Pardaens K.* Rehabilitation of decreased motor performance inpatients with chronic fatigue syndrome: should we treat low effort capacity or reduced effort tolerance? // Clin. Rehabil. - 2007. - Vol. 21. - № 12. - P. 1121-1142.
12. *Watanabe N., Stewart R., Jenkins R.* The epidemiology of chronic fatigue, physical illness and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British national survey of Psychiatric Morbidity // J. Psychosom. Res. - 2008. - Vol. 64. - № 4. - P. 357-362.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения современной медицины позволили взглянуть на проблему аутоиммунных заболеваний по-новому. За последние десятилетия отмечен значительный прогресс в понимании механизмов развития этой патологии, хотя многие вопросы, касающиеся АЗ, остаются до конца не решены. Среди них несколько ключевых: что подталкивает собственные лимфоциты к атаке на свои же ткани и как это можно предупредить?

Четвертьвековой опыт работы с такими пациентами показывает, насколько изменились диагностические и терапевтические подходы к аутоиммунным заболеваниям. Разработаны клинические, лабораторные и инструментальные стандарты их распознавания. Такой унифицированный подход дает возможность специалистам разных стран разговаривать на одном языке - языке фактов, сравнивать заболеваемость в разных регионах мира, делиться опытом работы национальных неврологических школ. Многие аспекты нейроиммунологии из области теоретических знаний сегодня перешли в разряд рутинных исследований, доступных любому практикующему врачу. Хотя нередко приходится констатировать, что определенная часть специалистов значительно отстает от прогресса современных знаний, пользуясь той информацией, которая была получена много лет назад.

Поражение нервной системы часто наблюдается среди всей аутоиммунной патологии. В настоящее время в мире, в том числе и в Беларуси, увеличивается число таких пациентов. Можно констатировать значительный патоморфоз течения аутоиммунных неврологических заболеваний. Сегодня уже являются казуистикой классические случаи восходящего паралича Ландри или течения миастении гравис «сверху - вниз». Большая часть таких болезней изначально имеют хроническое течение, начинаясь исподволь, медленно прогрессируя, и тяжело поддаются традиционной терапии. Несомненная роль в этом процессе принадлежит как изменениям иммунного ответа, так и внешним (в том числе экологическим) факторам.

Значительно изменились и подходы к лечению АЗ. Кроме глюкокортикоидов и цитостатиков, появились новые методы и технологии терапии. Сегодня уже специалистов не удивишь возможностями влиять не только на клеточный и гуморальный иммунитет, но и на отдельные звенья иммунитета и даже на отдельные молекулы. За этими современными технологиями будущее, которое позволит облегчить состояние этой действительно тяжелой категории больных, поскольку клиническая неврология пока в долгу перед ними.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Предисловие	4
Введение	7
<i>Глава 1. Идиопатические аутоиммунные неврологические заболевания</i>	12
1.1. Аутоиммунные заболевания с первичным поражением ЦНС и ПНС.....	12
1.1.1. Рассеянный склероз.....	12
1.1.2. Синдром Гийена-Барре.....	49
1.1.3. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.....	61
1.1.4. Мультифокальная моторная невропатия.	71
1.1.5. Миастения гравис.....	79
1.1.6. Изолированные церебральные васкулиты.	94
1.1.7. Синдром ригидного человека.....	99
1.1.8. Синдром Исаакса.....	104
1.1.9. Энцефалит Расмуссена.....	109
1.2. Системные аутоиммунные заболевания с вторичным поражением нервной системы.....	113
1.2.1. Системная красная волчанка.....	114
1.2.2. Антифосфолипидный синдром.....	120
1.2.3. Идиопатические воспалительные миопатии..	128
1.2.4. Системная склеродермия.....	133
1.2.5. Синдром Шегрена.....	140
1.2.6. Болезнь Хортона.....	144

1.2.7. Болезнь Такаясу.....	151
1.2.8. Узелковый полиартериит.....	158
1.2.9. Болезнь Бехчета.....	164
1.2.10. Грануломатоз Вегенера.....	171

<i>Глава 2. Аутоиммунные неврологические заболевания</i> с определенным триггером.....	178
2.1. Заболевания с инфекционным триггером.....	178
2.1.1. Хорея Сиденгама.....	178
2.1.2. Посткампилобактерный синдром Гийена-Барре	184
2.1.3. Постполномиелитический синдром.....	189
2.1.4. Нейроборрелиоз.....	193
2.1.5. ВИЧ-поражения нервной системы.....	199
2.2. Заболевания с паранеопластическим триггером.....	204
2.2.1. Синдром Ламберта-Итона.....	205
2.2.2. Подострая церебеллярная дегенерация.....	210
2.2.3. Лимбический энцефалит.....	213
2.2.4. Синдром опсклонус-миоклонус.....	217
2.2.5. Невропатия с парапротеинемией.....	222
2.2.6. Ретинальная дегенерация.....	228
<i>Глава 3. Неврологические заболевания с неуточненным</i> аутоиммунным патогенезом.....	233
3.1. Нейросаркоидоз.....	233
3.2. Синдром Толоза-Ханта.....	238
3.3. Синдром хронической усталости.....	247
Заключение.....	256

Научное издание

Пономарев Владимир Владимирович

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В НЕВРОЛОГИИ

Редактор *А. В. Волченко*

Художественный редактор *И. Т. Мохнач*

Компьютерная верстка *О. Л. Смольская*

Подписано в печать 24.02.20)0. Формат 84*108'/-,,. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 13,65. Уч.-изд, л. 11,8. Тираж 400 экз. Заказ 118.

Республиканское унитарное предприятие

«Издательский дом «Беларуская навука».

ЛИ № 02330/0494405 от 27.03.2009. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск.

Напечатано в РУП «Издательский дом «Беларуская навука».



ПОНОМАРЕВ Владимир Владимирович –

доктор медицинских наук, заведующий неврологическим отделением 5-й клинической больницы г. Минска, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии БелМАПО, лауреат премии Национальной академии наук Беларуси (2005).

Автор 200 публикаций, посвященных актуальным вопросам клинической неврологии.

ISBN 978-985-08-1134-9



9 789850 811349