

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



PRACTICAL MEDICINE

JOURNAL FOR PRACTICING DOCTORS

Неврология. Рассеянный склероз

Neurology. Multiple sclerosis

ISSN 2072-1757 (print) ISSN 2307-3217 (online)

WWW.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU



Специальный выпуск
Special issue № 1-1 (68) 2013



УДК 616.85-07:616.8-091.934

Г.М. АХМЕДОВА, Л.А. АВЕРЬЯНОВА, Ф.И. ДЕВЛИКАМОВА, Т.И. ХАЙБУЛЛИН, Е.В. ГРАНАТОВ

Казанская государственная медицинская академия

Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ, г. Казань

Комплексное исследование хронических дизиммунных невропатий с поражением миелина центральной нервной системы

Обследовано 40 больных с дизиммунными невропатиями, из которых 15 больных ХВДП с клиническими и параклиническими признаками поражения ЦНС. Выяснено, что поражение ЦНС при ХВДП клинически может проявляться пирамидной и мозжечковой симптоматикой, глазодвигательными нарушениями. Существуют варианты субклинического поражения ЦНС в форме перивентрикулярных очагов на МРТ и изменения ЗВП по демиелинизирующему типу. ХВДП с поражением ЦНС часто ассоциирована с М-гаммапатией, белково-клеточной диссоциацией в ликворе, наличием в части случаев специфических иммуноглобулинов против ганглиозидов GM2, GM4, сульфатидов, реже — с олигоклональными иммуноглобулинами класса G в ликворе, что демонстрирует патогенетический полиморфизм заболевания.

Ключевые слова: дизиммунные невропатии, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, поражение центральной нервной системы, миелин, иммуноглобулины.

G.M. AKHMEDOVA, L.A. AVERYANOVA, F.I. DEVLIKAMOVA, T.I. KHAYBULLIN, E.V. GRANATOV

Kazan State Medical Academy

Republican Clinical and Diagnostic Center of Demyelinating Diseases of the Health Ministry of the Republic of Tatarstan, Kazan

Comprehensive study of the chronic disimmune neuropathies with the myelin central nervous system involvement

The study involved 40 patients with disimmune neuropathies, of which 15 patients with CIDP and clinical and paraclinical signs of CNS involvement. It was found that the CNS involvement in CIDP is clinically manifested by pyramidal and cerebellar symptoms, eyes movement disturbances. There are variants of subclinical CNS involvement in the form of periventricular lesions on MRI and demyelinating changes of VEP. CIDP with CNS involvement often associated with M-gammopathy, protein-cell dissociation in the cerebrospinal fluid, the presence in some cases of immunoglobulins vs. ganglioside GM2, GM4, sulfatide, rarely with oligoclonal immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid, which demonstrates the pathogenetic polymorphism of the disease.

Key words: disimmune neuropathies, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, central nervous system involvement, myelin, immunoglobulin.

Дизиммунные невропатии (ДН) — группа приобретенных невропатий, представляющая актуальную социально-экономическую проблему неврологии, среди которых наибольшее значение отводится хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии (ХВДП). ХВДП отличается не только неуклонно увеличивающейся распространенностью, достигающей 10 больных на 100 000 населения, но и склонностью к продолжительному течению, тяжелыми инвалидизирующими последствиями, а также недостаточным регрессом в ответ на существующее лечение [1].

С точки зрения этиологии и патогенеза ХВДП весьма гетерогенна. Наряду с первичной формой (ХВДП типа

1) описано множество случаев заболевания, развивающихся на фоне различной системной патологии (ХВДП типа 2): хронических инфекций, неопластических процессов, коллагенозов и особенно часто — парапротеинемии неопределенного значения. Известно, что в развитии ДН участвуют как клеточные, так и гуморальные иммунные механизмы, причем их вклад в патогенез варьирует в различных подгруппах пациентов. Некоторые ДН ассоциированы с наличием иммуноглобулинов класса М и/или G (Ig M, Ig G) против гликопротеинов и ганглиозидов (GM, GD, GT, GQ и т.д.), экспрессируемых на поверхности мембраны шванновских клеток или в области перехватов Ранвье. При этом спектр поражаемых антигенов отражает особенности клинической кар-

Таблица 1.

Демографические и анамнестические данные больных в группах (абс. — абсолютное количество пациентов)

Показатели	Группа I (n=15)	Группа II (n=25)
Средний возраст, лет [M(SD)]	40,4 (5,2)	51 (7,2)
Соотношение мужчины/женщины (абс.)	9/6	17/8
Средняя продолжительность заболевания, мес. [M(SD)]	17,3 (4,8)	18,1 (6,2)
Тип течения: рецидивирующий/хронический прогрессирующий или монофазный (абс.)	8/7	9/16
Сочетание с системной патологией (абс.)	1	4

Таблица 2.

Клиническая характеристика, результаты нейрофизиологического исследования и МРТ у больных с формой ХВДП с поражением миелита ЦНС (n=15)

Показатели	Количество пациентов
Клинические проявления поражения ЦНС	11
Пирамидный синдром	5
Мозжечковый синдром	4
Синдром миелопатии	3
Глазодвигательные нарушения	5
Хронологическая последовательность возникновения симптомов поражения ЦНС	
До появления признаков поражения периферической нервной системы	4
Одновременно или после появления признаков поражения периферической нервной системы	7
Очаги демиелинизирующего характера на МРТ головного мозга	10
Очаги демиелинизирующего характера на МРТ спинного мозга	3
Признаки демиелинизирующего поражения зрительных путей по данным ЗВП	5

тины и течения заболевания, в частности связывание Ig с ганглиозидами GM1 и GD1a, клинически проявляется острой моторной аксональной полиневропатией, тогда как связывание с ганглиозидами GD1b, GD2 — хронической атактической полиневропатией [2]. Тем не менее до настоящего времени триггерный аутоантиген ХВДП не идентифицирован, что затрудняет проведение своевременной лабораторной диагностики заболевания.

Сложный и во многом не определенный патогенез ХВДП обуславливает ее клиническое разнообразие. В типичных случаях заболевание характеризуется хронической прогрессирующей или рецидивирующей слабостью, нарушением чувствительности и снижением или отсутствием сухожильных проприорефлексов во всех четырех конечностях и в части случаев поражением черепных нервов. Но в 15-20% случаев клинические проявления ХВДП отличаются от вышеуказанных: существуют ассиметричные, исключительно двигательные или сенсорные и стертые формы заболевания. Вариациям подвержено и течение заболевания, которое может быть хроническим монофазным, хронически прогрессирующим и рецидивирующим. Существуют и формы с острым началом, клинически напоминающие синдром Гийена — Барре. Неудивительно, что, несмотря на разработанные унифицированные клинико-лабораторные диагностические критерии, диагностика ХВДП нередко представляет трудности [3]. Из всех атипичных вариантов ДН наиболее спорной и малоизученной остается форма ХВДП с поражением миелита центральной нервной системы (ЦНС), при которой полиневропатия сочетается с клиническими и/или МРТ-признаками поражения белого вещества го-

лового и спинного мозга, напоминающими таковые при рассеянном склерозе (РС) [4]. Очевидно, что постановка правильного диагноза в этом случае может представлять особые затруднения, что неблагоприятно сказывается на прогнозе заболевания, поскольку раннее начало специфической терапии имеет критическое значение для прогноза. С учетом вышеизложенного представляется актуальным проведение исследования, направленного на уточнение клинических и параклинических особенностей вариантной формы ХВДП с поражением миелита ЦНС в сопоставлении с другими формами ДН.

Материалы и методы:

В условиях Республиканского клиничко-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ, www.rkbvl.ru) обследовано 40 больных с ХВДП, которые в зависимости от наличия или отсутствия клинических и параклинических признаков поражения ЦНС были распределены на две группы: I группу (n=15) составили больные ХВДП с признаками поражения миелита ЦНС; II группу (n=25) — пациенты без признаков поражения ЦНС. Диагноз ХВДП выставлялся в соответствии с критериями EFNS (пересмотр 2010 г.), с обязательным проведением стимуляционной электромиографии (Нейро-МВП, Нейрософт, Россия) для оценки проводимости по нервам верхних и нижних конечностей. В обеих группах комплекс обследований больных также включал зрительные вызванные потенциалы (ЗВП; Нейрон-спектр-4ВП, Нейрософт, Россия), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга с силой магнитного поля 1,5 Т, рутинные анализы крови и скрининг на наи-

Таблица 3.

Результаты исследования сыворотки крови и ликвора методами гель-электрофореза с изоэлектрофокусированием, иммунодотингом и твердофазным иммуноферментным анализом

Показатели	Группа I	Группа II
Белково-клеточная диссоциация (повышение концентрации белка при нормальном количестве клеточных элементов)	5	6
Гель-электрофорез с изоэлектрофокусированием (абс.)	12	8
Моноклональные фракции Ig M/G в сыворотке крови (абс.)	2	5
Олигоклональные фракции Ig M/G в сыворотке крови (абс.)	0	0
Моноклональные фракции Ig M/G в ликворе (абс.)	0	0
Олигоклональные фракции Ig M/G в ликворе (абс.)	2	0
Иммунодотинг и твердофазный иммуноферментный анализ (абс.)	12	8
Сывороточные Ig G против GM4 (абс.)	1	0
Сывороточные Ig G против GM2 (абс.)	2	0
Сывороточные Ig M против GM2 и сульфатидов (абс.)	1	0
Сывороточные Ig G против GM1 (абс.)	0	1
Сывороточные Ig M против GT1b (абс.)	0	1
Ликворные Ig G против сульфатидов (абс.)	1	0

Таблица 4.

Ассоциации между выявленными специфическими Ig и вариантами поражения миелина ЦНС при ХВДП

Выявленные специфические Ig	Варианты поражения ЦНС при ХВДП
Сывороточные Ig G против GM4	Мозжечковая атаксия с интенционным тремором в конечностях и нистагмом
Сывороточные Ig G против GM2	Двусторонний пирамидный синдромом, перивентрикулярные очаги на МРТ
Сывороточные Ig M против GM2 и сульфатидов + моноклональные Ig G в сыворотке крови	Субклинически измененные ЗВП по демиелинизирующему типу (вследствие негрубой двусторонней зрительной невропатии)
Ликворные Ig G против сульфатидов + олигоклональные Ig G в ликворе	Неполная поперечная миелопатия (нижний парапарез, двусторонний симптом Бабинского, нарушение функций тазовых органов по центральному типу)

более часто ассоциированные с ДП системные заболевания (гепатит В и С, ВИЧ-инфекция, вирус герпеса человека I-IV типов). У 20 больных (в I группе n=12; во II группе n=8) одновременно изучена сыворотка крови и ликвор на наличие моно- или олигоклональных Ig M/G методом гель-электрофореза с изоэлектрофокусированием (ИЭФ; Hydrasis 2 scan, Sebia, Франция), методом иммунодотинга (Anti-Gangliosid Dot, Medipan, Германия) и твердофазным иммуноферментным анализом (GanglioCombi, Bühlmann, Германия) — на наличие Ig M/G против ганглиозидов GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b и сульфатидов. Для осуществления данных лабораторных анализов предварительно был накоплен банк биообразцов сыворотки крови и ликвора, хранившиеся при температуре -40°C. Исследование выполнено в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук (МК-4316.2012.7).

Результаты и обсуждение:

Основные демографические и анамнестические данные больных в группах представлены в табл. 1, клинические, нейрофизиологические и МРТ данные больных I группы — в табл. 2. В I группе прослеживалась тенденция к более молодому возрасту больных с поражением ЦНС. Средняя продолжительность заболевания была сопоставима в обеих группах. В I группе

чаще наблюдали рецидивирующий тип течения ХВДП. В I группе у 1 больного заболевание сочеталось с множественной миеломой. Во II группе зафиксировано 2 случая хронического вирусного гепатита С, 2 случая язвенного колита.

В I группе доминировали атипичные варианты ХВДП: атактический, мультифокальный и сенсорный варианты (рис. 1). Клинические проявления поражения ЦНС наблюдали у 11 больных и были представлены пирамидным синдромом (повышение сухожильных проприорефлексов, патологические кистевые и стопные рефлекссы, отсутствие кожных поверхностных рефлекссов), симптомами неполной грудной поперечной миелопатии (центральный парапарез с проводниковыми нарушениями чувствительности, нарушениями функций тазовых органов), односторонней/двусторонней мозжечковой атаксией с интенционным тремором в конечностях, а также стволовыми нарушениями глазодвижений (нистагм, нарушение ассоциированных движений глазных яблок). В 4 случаях (синдром поперечной миелопатии, мозжечковая симптоматика и стволовые нарушения глазодвижений) поражение ЦНС на 2-6 месяцев предшествовало развитию собственно ХВДП, в остальных 7 случаях признаки вовлечения ЦНС развились одновременно или после появления симптомов со стороны периферических нервов. При этом во всех случаях признаки поражения периферических нервов клиниче-

Рисунок 1.
Распределение больных в группах в зависимости от варианта поражения периферических нервов



ски доминировали над симптомами поражения ЦНС.

По данным МРТ, у 13 больных I группы обнаружены очаги демиелинизирующего характера: перивентрикулярные в 7 случаях, в области мозолистого тела — в 5, в области моста — в 2, в области полушария мозжечка — в 1, в спинном мозге — в 3 случаях. В 6 случаях очаги были единичными (до 3), у остальных их количество составляло от 4 до 9. У 2 больных с наличием интенционного тремора и нистагма очаговы изменений со стороны ЦНС, по данным МРТ, не выявлено. Паттерн изменения ЗВП по демиелинизирующему типу в I группе отмечен в 5 случаях. В 4 случаях поражение ЦНС было выявлено только по данным МРТ (перивентрикулярные очаги) и ЗВП (демиелинизирующее поражение зрительных путей).

Результаты исследования сыворотки крови и ликвора и их ассоциация с вариантами поражения ЦНС представлены в табл. 3 и 4 соответственно. По данным клинического анализа ликвора в I группе (n=3) и во II группе (n=6) выявлена белково-клеточная диссоциация. По результатам гель-электрофореза с ИЭФ в I группе (n=2) и во II группе (n=5) в сыворотке крови выявлены моноклональные Ig M (n=3) и Ig G (n=4). В 1 случае ХВДП с поражением ЦНС моноклональные Ig были обусловлены множественной миеломой, остальные случаи интерпретированы как парапротеинемия неопределенного значения. У 2 больных I группы в ликворе обнаружены олигоклональные фракции IgG, отсутствующие в сыворотке крови, что свидетельствует об их интраклеточном синтезе как при РС. По результатам иммунодотинта в I группе в сыворотке крови выявлены Ig G против GM4 (n=1), к GM2 (n=2), одновременно к GM2 и сульфатиду (n=1). У 1 больного I группы в ликворе выявлены Ig G против сульфатидов в сочетании с олиго-

клональными фракциями Ig G. Во II группе в сыворотке крови обнаружены Ig G против GM1 (n=1), Ig M против GT1b (n=1).

Таким образом, поражение миелина ЦНС при ХВДП при тщательном неврологическом обследовании достаточно частое явление и представлено вариabельными синдромами миелопатии, стволовыми и мозжечковыми нарушениями, пирамидной симптоматикой, которые могут возникать как до признаков поражения ЦНС, так и одновременно с ними. Нередко поражение ЦНС протекает субклинически в форме бессимптомных очагов демиелинизации на МРТ или изменения ЗВП по демиелинизирующему типу, что согласуется с данными литературных источников [5, 6]. ХВДП с поражением ЦНС достаточно часто ассоциированы с моноклональной гаммапатией в сыворотке крови, белково-клеточной диссоциацией в ликворе, реже — с олигоклональными Ig G в ликворе, что свидетельствует о гетерогенности патогенеза поражения миелина ЦНС. Особенно интересным фактом служит ранее практически не описанная в литературе ассоциация ХВДП с поражением ЦНС с наличием в сыворотке крови или ликворе Ig против ганглиозидов GM2, GM4 и сульфатидов. Данные аутоантигены, по всей видимости, представлены на поверхности клеточной мембраны как шванновских клеток, так и олигодендроцитов, чем, возможно, и обуславливается перекрестное реагирование Ig при дизиммунном процессе, вызывающее одновременное поражение периферических нервов и белого вещества ЦНС. В то же время в половине случаев (в 6 из 12) ХВДП с поражением ЦНС каких-либо специфических сывороточных/ликворных Ig к исследуемому спектру ганглиозидов и сульфатидов выявить не удалось, что требует проведения дальнейшего исследования по поиску триггерных аутоантигенов.

В практическом плане вариантную форму ХВДП с поражением ЦНС следует учитывать при дифференциальной диагностике РС и другими острыми ДН с поражением ЦНС, такой как перекрестный синдром Миллера Фишера (СМФ)/стволовой энцефалит Биккерстафа (СЭБ). В первом случае, в отличие от РС при ХВДП с поражением ЦНС, в клинической картине в дебюте и в последующем доминируют синдром полиневропатии, а в ликворе олигоклональные фракции Ig G обнаруживают значительно реже, чем при РС. Во втором случае перекрестный синдром СМФ/СЭБ помимо особенностей неврологической картины отличается острым началом с достаточно быстрым регрессом симптоматики и наличием Ig против ганглиозидов GQ1b, тогда как при ХВДП с поражением ЦНС (клинически способные имитировать хронический вариант СМФ) прослеживается тенденция к наличию Ig M/G против ганглиозидов GM2, GM4, а обнаружение Ig против GQ1b нехарактерно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tackenberg B. Classifications and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy / B. Tackenberg, J. D. Lunemann, A. Steinbrecher [et al.] // *Neurology*. — 2007. — Vol. 68, № 19. — P. 1622-1629.
2. Pollard J. D. CIDP — the relevance of recent advances in Schwann cell/axonal neurobiology / J. D. Pollard, P.J. Armati // *Journal of the peripheral nervous system*. — 2011. — Vol. 16, № 1. — P. 15-23.
3. Viala K. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / K. Viala, T. Maisonobe, T. Stojkovic [et al.] // *Journal of the peripheral nervous system*. — 2010. — Vol. 15, № 1. — P. 50-56.

4. Ormerod I.E.C. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study / I.E.C. Ormerod, H.M. Waddy, A.G. Kermode [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. — 1990. — Vol. 53. — P. 789-793.
5. Mendell J.R. Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / J.R. Mendell, S. Kolkin, J.T. Kissel [et al.] // *Neurology*. — 1987. — Vol. 37, № 8. — P. 1291-1294.
6. Uncini A. CNS involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an electrophysiological and MRI study / A. Uncini, M. Gallucci, A. Lugaresi [et al.] // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* — 1991. — Vol. 1, № 6. — P. 365-371.