

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат на тему:

«Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия»

Выполнила:
ординатор 2 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Грачева К.А.

Красноярск
2023

Оглавление

I. Введение.....	3
II. Этиология и патогенез.....	3
III. Классификация	4
V. ХВДП и коморбидность.....	6
VI. Диагностика.....	6
VII. Дифференциальный ряд.....	9
VIII. Лечение.....	11
IX. Список литературы.....	13

I. Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – приобретенное заболевание периферических нервов аутоиммунной природы, характеризующееся рецидивирующим или прогрессирующим течением с преимущественно демиелинизирующим типом поражения.

Заболеваемость ХВДП среди всех возрастных категорий составляет около 0,2–1,6, распространенность: 0,8–8,9 на 100,000. Распространенность ХВДП у взрослых – 1,0–1,9 на 100 000 и у детей – 0,48 на 100 000. При этом у 20% пациентов, у которых диагноз ХВДП ставился во взрослом возрасте, первые симптомы болезни отмечались в возрасте до 20 лет. Анализ 27 случаев ХВДП у детей выявил, что дебют заболевания может наблюдаться в любом возрасте (от 1 до 18 лет), а максимум заболеваемости отмечался в 7-8 лет.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия является редким аутоиммунным заболеванием, поражающим периферическую нервную систему. Несмотря на прогресс, достигнутый за последние десятилетия в изучении причин возникновения и механизма развития заболевания, этиология и патогенез остаются предметом исследований. Существуют международные критерии установления диагноза ХВДП, однако в клинической практике, в связи с наличием большого количества клинических форм, установление диагноза представляет значительные сложности. В дальнейшем необходимы новые исследования по изучению ХВДП и разработке новых методов диагностики и лечения.

II. Этиология и патогенез

По данным разных авторов, у 10–30 % пациентов ХВДП манифестации заболевания предшествовали инфекционные заболевания, вакцинация, травмы или хирургические операции. Однако хроническое течение и отсроченное появление симптомов может препятствовать четкому определению триггерных факторов.

По данным отечественных и зарубежных авторов, при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) на нейротропные вирусы семейства *Herpesviridae* у пациентов с ХВДП в 45 % случаях верифицирована хроническая вирусная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), в 4,5 % случаев – цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и инфекция, вызванная вирусом Эпштейн – Барра (ВЭБ), в 13,6 % случаях выявлено сочетание ВПГ-1 и ВЭБ, и в 9 % – сочетание ЦМВ и ВЭБ. Подчеркивается особая роль ВЭБ в реализации аутоиммунного процесса.

При ХВДП дисфункция или нарушение иммунологической толерантности приводит к аутоиммунным клеточным и гуморальным реакциям против миелиновой оболочки и аксона. После активации во вторичных органах иммунной системы CD4- и CD8-T-лимфоциты, активированные против миелиновой оболочки, мигрируют через гематоэнцефалический и/или гематонервный барьеры, приводя к миграции макрофагов, В-лимфоцитов и антител в вещество нервной системы. Т-реактивные лимфоциты вызывают усиление проницаемости гематонервного барьера, позволяя циркулирующим антителам к миелину проникнуть в эндоневрий и вызвать сегментарную и мультифокальную демиелинизацию. Активированные Т-клетки секретируют провоспалительные цитокины, такие как TNF α , интерферон- γ , il-2, усиливают фагоцитоз макрофагами и выброс ими медиаторов воспаления – оксида

азота, металлопротеиназ и активных форм кислорода, а также запускают продукцию антител В-клетками. Экспрессия FcγIIb-рецептора на В-клетках снижена. Данный рецептор индуцирует сигнал, предотвращающий трансформацию В-клеток в клетки памяти. У мышей, нокаутных по данному типу рецептора, в опытах развивались аутоиммунные заболевания.

Японские ученые М. Верри et al. в своем исследовании обнаружили у небольшой части пациентов с ХВДП аутоантитела к винкулину, белку клеточной адгезии. Более ранними исследованиями была показана роль винкулина как молекулы адгезии шванновских клеток. В данном испытании М. Верри et al. обнаружили его на миелиновой оболочке и в области перехватов на седалищном нерве лабораторных мышей. Таким образом, винкулин формирует соединения между шванновскими клетками и аксоном и внутренним пространством мезаксона, и нарушение данного взаимоотношения может приводить к процессу демиелинизации.

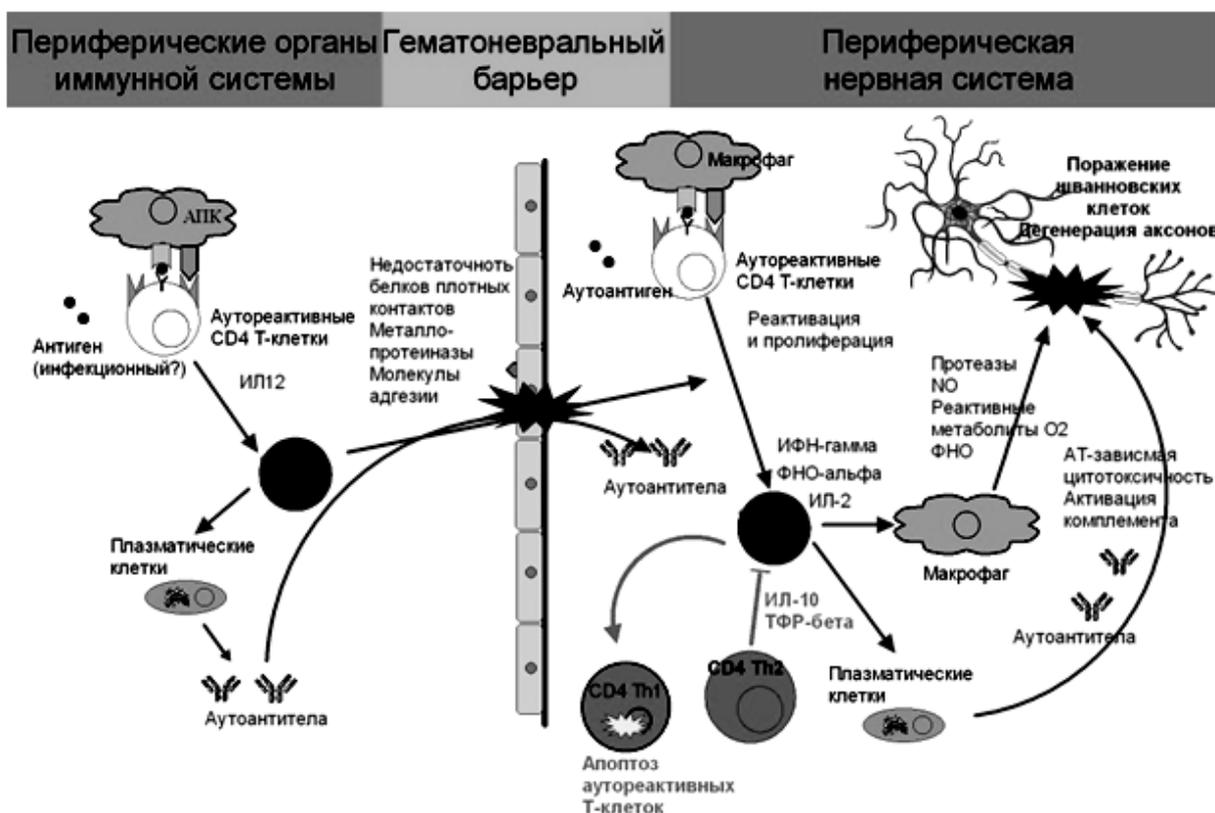


Рисунок 1. Предполагаемый патогенез ХВДП.

III. Классификация

Типичная форма ХВДП (симметричная проксимальная и дистальная мышечная слабость, чувствительные нарушения в руках и ногах, развивающиеся в течение не менее 2-х месяцев).

Атипичные формы ХВДП:

- 1) преимущественно дистальная симметричная форма полинейропатии;
- 2) асимметричная форма или синдром Льюиса-Самнера;

- 3) фокальная форма;
- 4) моторная форма;
- 5) сенсорная форма.

IV. Клиническая картина

В дебюте заболевания клинические проявления могут быть не ярко выраженными, развиваться постепенно и быть неспецифическими в течение нескольких месяцев, или, наоборот, развитие симптомов может быть быстрым. Наиболее распространенными жалобами являются нарушения походки и частые падения, связанные с нарушением двигательной иннервации проксимальных и дистальных мышц нижних конечностей. У некоторых пациентов может наблюдаться слабость мышц верхних конечностей, тремор рук, атаксия. Снижены или отсутствуют сухожильные рефлексy. У части пациентов имеются расстройства чувствительности: паре- и дизестезии, нарушения глубокой чувствительности и др. Также, в 20-40% случаев могут наблюдаться признаки вовлечения черепных нервов, слабость дыхательной мускулатуры, дисфункция вегетативной нервной системы. Наиболее часто течение ХВДП у детей имеет следующие особенности:

- начальные симптомы болезни проявляются более ярко и развиваются быстрее, чем у взрослых;
- заболевание чаще всего характеризуется нарушением походки;
- характерно ремитирующее течение болезни.

ХВДП может существенно нарушать качество жизни пациентов.

Поражение вегетативной нервной системы нечасто встречается при ХВДП и обычно проявляется в виде симптомов нарушения функции тазовых органов. Проявления чаще всего незначительны и, как правило, связаны с дисфункциями симпатической судомоторной и кардиовагальной систем, а также периодическим вовлечением адренергической системы. Наиболее часто симптомы имеют дистальное распределение с вовлечением постганглионарных волокон. Нарушения вегетативной нервной системы не связаны с тяжестью сопутствующей соматической патологии.

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- нормальное физическое и двигательное развитие до начала заболевания;
- изменения походки;
- частые падения;
- слабость мышц нижних и верхних конечностей;
- наличие парестезий и дизестезий;
- у ряда пациентов могут отмечаться жалобы на тремор рук и атаксия;
- постепенное развитие симптомов, но нарастание двигательных нарушений может быть быстрым у 16% пациентов.

При проведении клинического осмотра следует обращать особое внимание на наличие хронической прогрессирующей, ступенеобразной или рецидивирующей симметричной проксимальной и дистальной слабости мышц рук и ног, в сочетании с чувствительными

нарушениями. Развитие слабости должно развиваться в течение не менее 2 мес. У части пациентов возможно поражение черепных нервов. Обязательным условием является отсутствие или значимое снижение рефлексов во всех конечностях.

При атипичных формах ХВДП двигательные нарушения всегда присутствуют, но могут локализоваться только в дистальных или только в проксимальных группах мышц, а также возможно преимущественная слабость на одной стороне. При этом сухожильные рефлексы могут быть нормальными в непораженных конечностях.

V. ХВДП и коморбидность

Описали случай сочетания ХВДП с маниакальной симптоматикой, начавшейся за год до появления признаков полинейропатии и регрессировавшей на фоне терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Разные авторы по-разному оценивают сочетание ХВДП и сахарного диабета: одни говорят о строгой корреляции, другие – об отсутствии связи. Возможное объяснение ассоциации данных патологий заключается в том, что антигены периферической нервной системы, вследствие повреждающего действия хронической гипергликемии, обнажаются и становятся мишенью для иммунной системы.

ХВДП может возникнуть на фоне системной красной волчанки, как до ее дебюта, во время, так и после установления диагноза. В литературе описаны клинические случаи сочетания ХВДП и системной красной волчанки (СКВ) среди людей разных возрастов. По данным E. R. Vina et al., проанализировавших истории болезней пациентов, находившихся на лечении в ревматологическом центре с диагнозом СКВ, за 10-летний период, из всех пациентов у 4 развилась ХВДП, и у 2 были отмечены полинейропатии, не подходящие под критерии ХВДП. Пациенты с установленным диагнозом ХВДП имели хороший ответ на терапию ВВИГ, тогда как у остальных 2 пациентов улучшение наступило только после проведения курса плазмафереза по окончании неэффективного лечения ВВИГ. При неэффективности ГКС, ВВИГ и плазмафереза описано успешное применение и иммуносупрессивных препаратов.

VI. Диагностика

Клинические диагностические критерии, подтверждающие ХВДП (по EFNS/PNS, 2010):

(a) Типичная ХВДП:

- хроническая прогрессирующая ступенеобразная или рецидивирующая симметричная проксимальная и дистальная слабость рук и ног, с чувствительными нарушениями, длительностью не менее 2 месяцев;
- возможно поражение черепных нервов,
- отсутствие или значительное снижение сухожильных рефлексов с рук и ног.

(b) Атипичная ХВДП

Один из следующих вариантов, но остальные признаки как при типичной ХВДП (сухожильные рефлексы могут быть нормальными на непораженной конечности):

- преимущественно дистальное поражение (дистальная приобретенная симметричная демиелинизирующая полиневропатия)
- асимметричность (мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорная и моторная невропатия, синдром Льюиса — Самнера)
- фокальное поражение (например, вовлечение плечевого или пояснично-крестцового сплетения или одного и более периферических нервов на одной верхней или нижней конечности)
- изолированные двигательные нарушения
- изолированные сенсорные нарушения (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию)

Поддерживающие критерии для диагностики ХВДП:

1. Увеличение белка в цереброспинальной жидкости при числе лейкоцитов менее 10/мм³
2. МРТ показывает накопление контрастного средства и/или гипертрофию конского хвоста, пояснично-крестцовых или шейных корешков спинного мозга, или плечевого или пояснично-крестцового сплетений
3. Нарушение электрофизиологии сенсорных ответов, по крайней мере, в одном нерве:
 - Амплитуда сенсорного потенциала действия икроножного нерва является нормальной, в то время как амплитуда сенсорного потенциала действия срединного нерва (но необходимо исключить нейропатию срединного нерва на запястье вследствие синдрома карпального канала) или лучевого нерва нарушена
 - Скорость распространения возбуждения менее 80% от нижнего предела нормативных значений (менее 70%, если амплитуда сенсорного потенциала действия ниже 80% от нижнего предела нормативных значений)
 - Увеличение латентности соматосенсорных вызванных потенциалов без наличия заболевания ЦНС
4. Объективное клиническое улучшение вследствие иммуномодулирующего лечения
5. При биопсии нерва выявляются признаки демиелинизации и/или ремиелинизации при электронной микроскопии или при использовании анализа расчесанных нервных волокон (teased fiber analysis)

При рассмотрении поддерживающих критериев следует отметить возрастающую роль нейрорадиологических методов в диагностике ХВДП. Показано, что интратекальный отек и утолщение корешков спинного мозга не коррелирует с тяжестью начальных проявлений болезни и тяжестью симптомов, но при повторных исследованиях отмечается четкая зависимость положительных изменений от эффективности терапии. Биопсию нерва у детей следует рекомендовать в качестве диагностической процедуры в исключительных случаях, когда все остальные методы исследования оказались неинформативными.

(1) Достоверный диагноз по крайней мере, соответствует одной из следующих характеристик:

- а) увеличение латентности М-ответа при стимуляции в дистальной точке на 50% и более от верхнего предела нормативных значений в двух нервах (но необходимо

исключить нейропатию срединного нерва на запястье вследствие синдрома карпального канала);

б) снижение скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам на 30% и более от нижнего предела нормативных значений в двух нервах;

в) увеличение латентности F-волны на 20% и более от верхнего предела нормативных значений в двух нервах (или на 50% и более от верхнего предела нормативных значений, если амплитуда негативного пика дистального М-ответа составляет менее 80% от нижнего предела нормативных значений);

г) отсутствие F-волн в двух нервах, если при стимуляции этих нервов амплитуды негативного пика дистальных М-ответов составляют 20% и более от нижнего предела нормативных значений + один другой параметр демиелинизации (в любом нерве, удовлетворяющий любому из критериев а-ж) в одном или более других нервах;

д) локальный блок проведения двигательного нерва: снижение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на 50% и более, если негативный пик дистального М-ответа составляет 20% и более от нижнего предела нормативных значений в двух нервах или в одном нерве + один другой параметр демиелинизации (в любом нерве, удовлетворяющий любому из критериев а-ж) в одном или более других нервах;

е) наличие временной дисперсии (увеличение длительности негативного пика М-ответов, полученных при стимуляции в дистальной и более проксимальной точках, более чем на 30%) в двух и более нервах;

ж) увеличение длительности дистального М-ответа (интервал между началом первого негативного пика и возвращением к изолинии последнего негативного пика) в одном и более нервах (срединном $\geq 6,6$ мс; локтевом $\geq 6,7$ мс; малоберцовом $\geq 7,6$ мс; большеберцовом $\geq 8,8$ мс) + один другой параметр демиелинизации (в любом нерве, удовлетворяющий любому из критериев а-ж) в одном или более других нервах.

(2) Вероятный диагноз соответствует следующим характеристикам:

уменьшение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального на 30% и более, за исключением большеберцового нерва, если негативный пик дистального М-ответа составляет 20% и более от нижнего предела нормативных значений, в двух нервах или в одном нерве + один другой параметр демиелинизации (в любом нерве, удовлетворяющий любому из критериев а-ж) в одном или более других нервах

(3) Возможный диагноз соответствует любой из характеристик (а-ж) достоверного диагноза, но обнаруженной только в одном нерве

Критерии, при наличии которых диагноз ХВДП маловероятен:

- значимые нарушения работы сфинктеров;
- приём лекарственных препаратов или токсических веществ, способных вызвать невропатию;
- выявление болезни Лайма или дифтерии,
- наличие любой из форм Наследственной демиелинизирующей нейропатии;
- мультифокальная моторная невропатия;

- IgM моноклональная гаммапатия с высоким титром антител к миелин-ассоциированному гликопротеину;
- другие причины демиелинизирующей невропатии, включая POEMS синдром, остеосклеротическую миелому, диабетическую и недиабетическую пояснично-крестцовую радикулоплексопатию, лимфому или амилоидоз.

Совокупность клинических и электрофизиологических данных позволяет установить диагноз ХВДП с большей или меньшей степенью вероятности.

Диагностика и дифференциальная диагностика ХВДП должна строиться в четком соответствии с критериями EFNS/PNS 2010 года:

Достоверный диагноз ХВДП

- Клинические критерии (1) (а или б) и (2) с наличием электромиографического критерия (1)
- Критерии вероятной ХВДП + по крайней мере один поддерживающий критерий
- Критерии возможной ХВДП + по крайней мере два поддерживающих критерия

Вероятный диагноз ХВДП

- Клинические критерии (1) (а или б) и (2) с наличием электромиографического критерия (2)
- Критерии возможной ХВДП + по крайней мере один поддерживающий критерий

Возможный диагноз ХВДП

- Клинические критерии (1) (а или б) и (2) с наличием электромиографического критерия (3)

У большинства пациентов с ХВДП (84 %), по крайней мере, 1 лабораторный показатель крови находится вне нормальных значений. Возможным объяснением повышения уровня КФК является нарушение целостности мышечной мембраны вследствие острого или хронического денервационного процесса, особенно при вовлечении проксимальных групп мышц как при ОВДП, ХВДП и болезнях моторного нейрона.

Дополнительным критерием, подтверждающим наличие ХВДП, является белково-клеточная диссоциация в спинно-мозговой жидкости. Вследствие воспалительной природы заболевания многими авторами проводится поиск биомаркеров среди спектра известных цитокинов, часть из которых, возможно, участвует в реализации патогенеза ХВДП.

VII. Дифференциальный ряд

Диагноз ХВДП устанавливается методом исключения. Дифференциально-диагностический ряд включает различные заболевания (EFNS/PNS, 2010):

- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- лимфома;

- остеосклеротическая миелома, РОEMS-синдром, синдром Кроу–Фуказа, болезнь Кастлемана;
- моноклональная гаммапатия неопределенного значения;
- хронический активный гепатит, гепатит С;
- воспалительные заболевания кишечника;
- болезни соединительной ткани (волчанка, васкулиты и др.);
- трансплантация костного мозга и органов;
- демиелинизация центральной нервной системы;
- нефротический синдром;
- сахарный диабет;
- наследственная нейропатия;
- тиреотоксикоз.

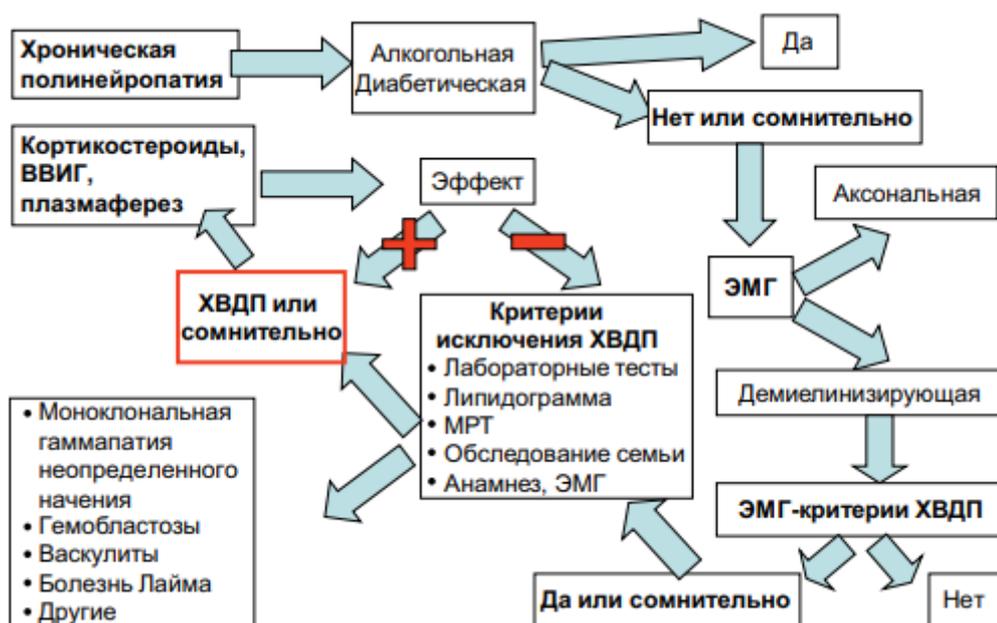


Рисунок 2. Алгоритм установления диагноза ХВДП.

VIII. Лечение

Терапия ХВДП базируется на признании ведущей патогенетической роли аутоиммунных механизмов. Результаты проведенных контролируемых исследований доказали эффективность кортикостероидов, плазмафереза и внутривенной иммунотерапии. Эти 3 альтернативных по своей эффективности метода лечения относятся к терапии 1-й линии и будут подробнее обсуждены в данной статье, так как именно их корректное назначение часто является залогом улучшения состояния больного и достижения ремиссии. В качестве препаратов 2-й линии рассматриваются цитостатики и моноклональные антитела.

В настоящее время рекомендуется следующий алгоритм лечения ХВДП:

- Шаг 1 – иммуноглобулин человека нормальный (ВВИГ) или Преднизолон (per os).
- Шаг 2 – иммуноглобулин человека нормальный (ВВИГ) и Преднизолон (per os), если монотерапия одним из препаратов не имеет адекватной эффективности. Кортикостероиды системного действия также можно вводить внутривенно при каждой процедуре введения иммуноглобулина человека нормального (ВВИГ) (Метилпреднизолон 15-20 мг/кг/сут);
- Шаг 3 – Плазмаферез, если два предыдущих подхода неэффективны.

В нескольких больших контролируемых исследованиях показано, что применение иммуноглобулин человека нормальный (ВВИГ), кортикостероидов системного действия или плазмафереза при ХВДП одинаково эффективно у 50-70% пациентов при использовании одного из трех видов лечения. При этом почти 50% пациентов, которые не ответили на один из этих видов лечения, хорошо реагировали на другой вид терапии, что приводило к тому, что в результате до 80% пациентов имели значимое улучшение. Дети с ХВДП чаще, чем взрослые отвечают на терапию иммуноглобулином человека нормальным (ВВИГ), кортикостероидами системного действия, плазмаферезом.

При неэффективности шагов 1-3 пациентам с ХВДП назначается иммуносупрессорная/иммуномодулирующая терапия.

Во многих странах предпочтение отдается кортикостероидам. Однако единого мнения о дозе, схеме лечения и продолжительности терапии до сих пор не существует. Обычно взрослым назначают преднизолон в дозе 60 мг/сут ежедневно на протяжении не менее 1 мес, с постепенным снижением до поддерживающей дозы 5–20 мг через день. Продолжительность терапии может варьировать от месяцев до нескольких лет. Существуют и другие схемы лечения: прием в дозе 2 мг/кг/сут 4–6 нед с последующим снижением дозы в течение 4–6 недель, либо 1 мг/кг/сут 4–6 недель с последующим более постепенным снижением дозы продолжительностью 3–6 месяцев, возможно, до полной отмены. Некоторые врачи назначают преднизолон перорально в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 3–8 дней каждые 4 недели или однократно через 1 день в дозе 2 мг/кг. Эти же авторы рекомендуют перед началом перорального приема преднизолона назначать пульстерапию метилпреднизолоном в течение 3–5 дней, что на практике используется также и при тяжелых обострениях заболевания с быстрым прогрессированием парезов.

Очевидно, ХВДП требует проведения длительной иммуносупрессии, что доказывает развитие частых обострений на фоне непродолжительных курсов терапии кортикостероидами с быстрым уменьшением дозы. Рекомендуется продолжать лечение на протяжении 3–6 месяцев со скоростью снижения дозы не более 5–10 мг каждые 2

нед, прежде чем с уверенностью констатировать неэффективность проводимой терапии.

Альтернатива преднизолону – метилпреднизолон. Единственной особенностью является то, что его доза в 1 таблетке составляет 4 мг, что в конечном итоге при разработке схемы лечения отражается лишь на количестве принимаемых пациентом таблеток и темпе снижения дозы (не по 5–10 мг, а по 4–8 мг каждые 2 недели).

При назначении кортикостероидов необходимо учитывать риски побочных эффектов. Крайне важна исключительная комплаентность пациента. Тщательное выполнение рекомендаций врача по профилактике и мониторингу состояния на фоне стероидной терапии позволяет минимизировать побочные эффекты.

Перед назначением кортикостероидов целесообразно провести комплексное обследование, включающее исследование крови, функции почек, печени, липидного профиля, гликемического профиля, состояния желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия); у пациентов группы риска – исследование плотности костной ткани (остеоденситометрия). Одновременно с кортикостероидами назначают гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы), строгую диету, обогащенную белком и калием, с ограничением легкоусвояемых углеводов, препараты кальция (до 1000 мкг/сут) и витамин D3, бисфосфонаты и/или алендроновую кислоту (по необходимости). Рекомендуют проводить оценку гемодинамических показателей у всех пациентов, особенно страдающих гипертонической болезнью.

Назначают контроль уровня сахара, калия, биохимического анализа крови (холестерин, мочевины, креатинин, билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) с периодичностью не реже 1 раза в месяц (при хорошей переносимости лечения – реже), оценку плотности костной ткани 1 раз в год, осмотр окулиста 1 раз в год, по необходимости консультации других специалистов (кардиолог, эндокринолог).

Таким образом, ведение пациента, длительно принимающего кортикостероиды, является трудно выполнимой задачей.

IX. Список литературы

1. Клинические рекомендации «Другие воспалительные полинейропатии (Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия)» 2021.
2. Гапешин Р. А., Баранцевич Е. Р., Яковлев А. А. Патогенез, особенности клинической картины и лабораторной диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(3):14–24
3. Турсынов Н. И., Григолашвили М. А., Илюшина М. Ю. и др. Современные аспекты диагностики и лечения хронических демиелинизирующих полинейропатий // Нейрохир. и неврол. Казахстана. – 2016. – № 3 (44). – Р. 38–45.
4. Попова Т. Е., Шнайдер Н. А., Петрова М. М. и др. Диагностика постуральных нарушений у пациентов с сенсорными хроническими полиневропатиями: пилот. исслед. // Сибир. мед. обозр. – 2015. – № 3. – С. 42–47.
5. Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Никитин С.С., Бурсагова Б.И. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия у детей: диагностика и лечение. Вопросы современной педиатрии. 2014. Том 13. №5. – С. 34-41.
6. Н.А. Супонева, Е.С. Наумова, Е.В. Гнедовская Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. // Журнал Нервно-мышечные болезни. - 2016. – Том №6. – С. 44-53.