

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

Гайбиев А.А.¹, Джурабекова А.Т.², Утаганова Г.Х.³, Ниёзов Ш.Т.⁴, Игамова С.С.⁵

¹Гайбиев Акмал Ахмаджонович – PhD, ассистент;

²Джурабекова Азиза Тахировна – заведующий кафедрой;

³Утаганова Гулжахон Холмуминовна – кандидат медицинских наук, ассистент;

⁴Ниёзов Шухрат Тоштемурович – кандидат медицинских наук, ассистент;

⁵Игамова Саодат Суръатовна – ассистент,

кафедра неврологии и нейрохирургии,

Самаркандский государственный медицинский институт,

г. Самарканд, Республика Узбекистан

Аннотация: в работе было обследовано 35 детей с острым полирадикулоневритом. В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены антиганглиозидные антитела в сыворотке крови, которые являются критерием дифференциальной диагностики острых полирадикулоневритов. На фоне традиционного лечения, учитывая данные иммунологических исследований, в комплекс лечения был включен препарат циклофосфан. Положительная клинико-неврологическая динамика подтвердила правоту данного метода лечения.

Ключевые слова: иммунная система, полиневропатия, антиганглиозидные антитела, циклофосфан.

Актуальность. В большинстве случаев при полиневропатиях (ПНП) в патологический процесс вовлекаются нервные волокна всех размеров, но в отдельных случаях поражение ограничивается преимущественно либо большими, либо малыми волокнами. При ПНП, поражается главным образом малые нервные волокна, которые проявляется такими симптомами, как снижение чувствительности к уколам иглой, температурная чувствительность при наличии дизестезии в виде болезненного жжения, расстройства вегетативной нервной системы. Относительно хорошо сохранены при этом моторная сила, равновесие и сухожильные рефлексы. Основными показаниями к выявлению антиганглиозидных антител являются синдром Гийена-Барре, включая синдром Миллера-Фишера, мультифокальная моторная невропатия, сенсорная невропатия. По данным литературы, антитела к моносиалоганглиозиду GM1 IgM ассоциированы с мультифокальной двигательной невропатией с частотой встречаемости 80–90% [1, 2, 3]. Кроме того, повышенный титр антител к моносиалоганглиозиду GM1 обнаруживается у пациентов с синдромом Гийена-Барре в 82–95% случаев. Титр коррелирует с активностью заболевания. В острой фазе титр увеличивается до максимальных значений и уменьшается в течение болезни [4, 7, 9,10]. Антитела к дисиаialogанглиозиду GD1b IgG описаны в редких случаях у пациентов с сенсорной невропатией [5, 6, 8, 11,12]. Однако, этот процесс изучен не полностью. В патогенезе воспалительных процессов имеет место аллергический и аутоиммунный компонент. В каждом индивидуальном организме имеются естественные аутоантитела клеточным антигенам. Естественные аутоантитела формирует молекулярный состав человеческого организма. У больных с невропатиями обнаруживается антитела к различным ганглиозидам. При протекающих аутоиммунных реакциях миелиновая оболочка и ганглиозиды периферических нервов являются мишенью антигенов.

Цель исследования: изучить иммунологические механизмы, диагностические критерии и лечение полиневропатии у детей.

Материалы и методы. Было обследовано 2 группы детей. Первую группу составили 20 пациентов с острыми заболеваниями периферической нервной системы. 15 пациентов распределены в контрольную группу. У всех пациентов было произведено определение антинейрональных антиганглиозидных антител с помощью набора «Ganglioside-Profile 2 Euroline Ig MandIg G». Этот набор предназначен для определения антител класса IgM и IgG к ганглиозидам в сыворотке или плазме крови человека методом иммуноблоттинга. Принцип метода заключается в том, что тест «Ganglioside-Profile 2 Euroline IgMandIgG» предназначен для качественного определения *in vitro* антител классов IgM и IgG к семи ганглиозидам: GM1, GD1b, HLAв сыворотке и плазме крови человека. Набор содержит стрипы, используемые для блоттинга, которые покрыты параллельными полосами высоко очищенных антигенов. На первой стадии реакции стрипы инкубируют с образцом разведенной сыворотки или плазмы пациента. В случае, если образец положительный, специфические антитела классов IgM и IgG будут связываться с соответствующими антигенными полосами. Для обнаружения связанных антител проводится вторая инкубация с использованием ферментного конъюгата (антитела к IgG человека, меченные щелочной фосфатазой), который способен вызывать развитие цветной реакции. Во время лечения также, пациентов с ПНП разделили на 2 группы. У 10 пациентов первой группы проводились традиционные методы лечения. У пациентов второй группы, в количестве 18, вместе с традиционными методами лечения применяли препарат циклофосфан. Циклофосфан применяли из расчета 10 мг/кг веса на 0,9%-ном растворе NaCl однократно внутривенно. Оценка неврологического статуса была проведена до лечения, после лечения и через 3 месяца в анамнезе. Препарат циклофосфан является противоопухолевым средством и по химической структуре близок к аналогам иприта, производит алкилирующее действие.

Находится в неактивной транспортной форме, расщепляется при помощи фосфатаз, атакует нуклеофильные центры белковых молекул, нарушает синтез РНК и ДНК, блокирует митотическое деление. На следующем этапе нашего исследования мы наблюдали, оценивали и анализировали общее объективное состояние больных, сенсорные нарушения, интенсивность болей, парезы, параличи, чувствительные нарушения, рефлекторную сферу до и после лечения по шкалам NIS и NDS.

Все пациенты были обследованы на момент поступления в стационар, далее через 12–15 дней от начала лечения и в катамнезе (30%).

Все пациенты в зависимости от проведенного лечения были разделены на 2 группы: 1-я группа получала основную терапию совместно с препаратом циклофосфан, 2-я группа – только базисную терапию.

Базисная терапия, предложенная профессором Б.Г.Гафуровым, была использована по предложенному стандарту лечения Министерства здравоохранения, т.е. состояла из плазмафереза, иммуноглобулинов, глюкокортикостероидов, диуретиков, витаминов группы «В», биостимуляторов, антибиотиков, вирусотерапии, антихолинэстеразных препаратов, нуклеоидов, сосудорасширяющих и других групп препаратов.

Результаты исследования показали, что в группе пациентов с острыми заболеваниями периферической нервной системы (ПНС) нами выявлена более высокая частота антинейрональных антиганглиозидных антител GM1 IgM, GD1b IgG и HLA IgG – 85,7%, 84,3% и 67,1% соответственно (таблица 1, 2). Также обнаружено, что хотя бы один тип антител присутствует у 94,3% пациентов I группы, 15,0% пациентов II группы (табл. 1).

Таблица 1. Частота выявления антинейрональных антиганглиозидных антител у обследованных больных в двух группах

Группы обследованных	GM1	GD1b	HLA
Больные с острыми заболеваниями ПНС (I группа, n=20)	20	20	12
Контрольная группа (II группа, n=15)	0	0	2

Показатели частоты выявления антинейрональных антиганглиозидных антител GM1 IgM, GD1b IgG, HLA IgG или хотя бы одного типа антител в первой группе достоверно отличались как от показателей второй групп (табл. 2). Повышенная частота выявления антинейрональных антиганглиозидных антител GM1 IgM, GD1b IgG, HLA или хотя бы одного типа антител в группе пациентов с острыми заболеваниями периферической нервной системы доказывает высокую диагностическую значимость качественного определения *in vitro* антител классов IgM и IgG к семи ганглиозидам: GM1, GD1b, HLA в сыворотке и плазме крови пациентов с острыми заболеваниями периферической нервной системы что подтверждает, антитела к моносиалоганглиозиду GM1. IgM ассоциированы с мультифокальной двигательной невропатией с частотой встречаемости 80–90%. Кроме того, повышенный титр антител к моносиалоганглиозиду GM1, IgM обнаруживается у пациентов с синдромом Гийена-Барре в 82–95% случаев.

Таблица 2. Частота выявления (в %) наиболее часто встречающихся антинейрональных антиганглиозидных антител у обследованных больных

Группы обследованных	GM1 IgM	GD1b IgG	HLA	Хотя бы один тип антител
I группа (n=20)	85,7	84,3	67,1	94,3
II группа (n=15)	3,0	5,0	6,5	15,0

Таблица 3. Достоверность различий выявления наиболее часто встречающихся антинейрональных антиганглиозидных антител между двумя группами обследованных больных

Тип антител		I группа (n=20)	II группа (n=15)
GM1 IgM	I группа	P=0,048	P=0,09
	II группа		P=0,48
GD1b IgG	I группа	P=0,036	P=0,004
	II группа		P=0,35
HLA	I группа	P=0,057	P=0,007
	II группа		P=0,28
Хотя бы один тип антител	I группа	P=0,088	P=0,01
	II группа		P=0,18

Как видно из таблицы 3, по нашим данным частота встречаемости этого же антитела у пациентов с острыми заболеваниями периферической нервной системы 85,7%. Антитела к дисганглиозиду GD1b IgG описаны у пациентов с сенсорной невропатией. В группе пациентов с острыми заболеваниями периферической нервной системы частота встречаемости этого антитела 84,3% имеет достоверные различия с частотой встречаемости антител к дисганглиозиду GD1b IgG 5,0% во II группе (P=0,036) антител при синдроме Гийена-Барре. Исходя из указанных выше показателей, у больных с положительным HLA

антигеном общее состояние больных и динамика лечения протекали гораздо тяжелее, а у 3 больных были рецидивы заболевания. Титры аутоантител к ганглиозидам GM₁ и GD_{1b} были значительно повышены у пациентов до проведенного лечения. После полученной базовой терапии с включением препарата циклофосфана отмечалось значительное снижение титра указанных антител. Количество аутоантител к GM₁ до лечения составляло 1835 ± 240 BUT, к GD_{1b} 1010 ± 190 BUT. После проведенной терапии титр GM₁ составил 1080 ± 225 BUT, а титр GD_{1b} 530 ± 140 BUT. У пациентов 1-й группы показатели титра аутоантител к ганглиозидам GM₁ и GD_{1b} в указанные сроки терапии приблизились к норме.

На фоне внутривенного введения циклофосфана показатели ЭНМГ на 10–12-й день терапии приблизились к норме. Показатели двигательной сферы по шкале NDS у больных, обследованных на HLA антиген. При интерпретации полученных результатов по шкале NDS силу и ограничение функций в отдельных мышечных группах анализировали по сумме патологических HLA антигенов. Как показывают результаты, мышечная сила и двигательная деятельность у больных с положительным HLA антигеном составила 41,18±1,22; у больных с отрицательным HLA антигеном показатель был 36,15±1,22. После проведенного лечения данный показатель составил 8,24±0,46 у больных с положительным HLA антигеном; а у больных с отрицательным HLA антигеном был на уровне 6,86±0,82 балла.

Показатели HLA двигательной сферы также были интерпретированы по шкале NIS. По результатам шкалы NIS у больных с положительным HLA антигеном показатель снизился от 56,6±1,18 до 12,8±1,14 балла, у больных с отрицательным HLA соответственно от 50,8±1,12 до 10,6±1,16 балла. Общее состояние больных было тяжелое у больных с положительным HLA антигеном. Общий показатель суммы баллов. Показатели рефлекторной системы по шкале NDS с положительным результатом HLA 17,48±0,46 балла, а у больных с отрицательным результатом 14,74±0,64 балла, после лечения полученные результаты были следующие: у больных с положительным HLA 4,5±0,44 балла, а у больных с отрицательным HLA антигенов 3,26±0,35 балла. Состояние больных. Показатели рефлекторной системы по шкале NIS отличалось у больных с положительным и отрицательным HLA антигеном. У пациентов с положительным HLA антигеном показатель был в диапазоне 9,86±0,18–2,17±0,28 балла, у больных с отрицательным HLA соответственно 8,44±0,22–5,38±0,28 балла. Чувствительные нарушения по шкале NDS до лечения у больных с положительным HLA составили 13,54±0,48 балла, а у пациентов с отрицательным HLA были на уровне 12,32±0,44 балла, после лечения указанные показатели составили соответственно 1,72±0,228 и 1,21±0,284 балла. Применение препарата циклофосфана у больных основной группы в три раза улучшили чувствительные нарушения в динамике.

Наблюдение в динамике чувствительных нарушений по шкале NIS показало, что процесс у больных с положительным HLA антигеном протекал гораздо тяжелее по сравнению с пациентами с отрицательным HLA антигеном. Дифференцированное лечение больных с ПРН показало, что общий балл по шкале NDS у больных с положительным HLA изменился с 69,27±2,22 до 14,72±2,86, что указывает на положительную динамику. У больных с отрицательным HLA этот показатель был равен 65,22±2,14 балла, а после проведенного лечения 12,16±1,44 балла.

Выводы. Таким образом, нами выявлена повышенная встречаемость антител GM1 IgM, GD1b IgG и HLA у пациентов с полиневропатии, что может служить новым диагностическим критерием данного аутоиммунного заболевания, что доказывает его генетическую предрасположенность. Это говорит о том, что на первой стадии заболевания, вследствие лимфоцитарной инфильтрации происходит демиелинизация нервных волокон. Улучшение передачи нервного импульса в периферической нервной системе и снижение титра аутоантител после применения циклофосфана указывает на эффективность данного препарата в остановке аутоиммунного процесса.

Список литературы

1. Давронов Л.О., Ниёзов Ш.Т., Джурабекова А.Т. Лечение энцефаломиелита и миелита у детей озонотерапией // Ответственный редактор: Сукиасян А.А., К. Э. Н., Ст. преп., 2015. С. 190.
2. Игамова С.С., Вязикова Н.Ф., Хамедова Ф.С. Электроэнцефалографические особенности эпилепсии в детском возрасте // Инновационная наука, 2015. № 6-2.
3. Игамова С.С., Джурабекова А.Т., Хамедова Ф.С. Комплексный подход к противосудорожной терапии при симптоматической эпилепсии и головная боль у больных с новообразованиями головного мозга // Российский журнал боли, 2015. С. 100.
4. Ниёзов Ш.Т., Джурабекова А.Т., Мавлянова З.Ф. Эффективность озонотерапии в комплексном лечении миелитов у детей // Врач-Аспирант, 2011. Т. 45. № 2.3. С. 516-521.
5. Шомуродова Д.С. Оптимизация диагностики и прогнозирования неврологических осложнений гестозов (обзор литературы) // Вопросы науки и образования, 2018. № 26 (38).
6. Эшимова Ш.К., Хакимова С.З., Джурабекова А.Т. Оценка эффективности антитреморных препаратов у больных эссенциальным тремором // Инновационная Наука, 2016. № 1-3 (13).
7. Шамсиев А.М., Атакулов Ж.А., Лёнюшкин А.М. Хирургические болезни детского возраста // Ташкент: Изд-во «Ибн-Сино», 2001.
8. Aminov Z., Naase R. & Carpenter D., 2011. The Effects of Polychlorinated Biphenyls on Lipid Synthesis. *Epidemiology*. 22 (1), S. 298-S. 299.

9. *Jamshid S., Ravshan S.* Accompanying defects of development in children with congenital cleft of lip and palate // European science review, 2017. № 1-2.
10. *Kasimov S. et al.* Haemosorption in complex management of hepatargia // The International Journal of Artificial Organs.. 2013. T. 36. № 8.
11. *Slepov V.P. et al.* Use of ethonium in the combined treatment of suppurative and inflammatory diseases in children // Klinicheskaia khirurgiia, 1981. № 6. C. 78.
12. *Gaybiyev A. et al.* Modern methods of diagnostics of polyneuropathy // European Science Review, 2018. № 9-10-2. C. 45-47.