

СЛУЖБА
ИСТОРИЈЕ

1
2001

ГОЛУБОВСКАЯ О.А.

*Национальный медицинский университет, им. акад. А.А. Богомольца, г. Киев
кафедра инфекционных болезней
зав.кафедрой — член-корр. АМН, профессор Возианова Ж.И.*

УДК: 616.8-092:616.931

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗНИКНОВЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИФТЕРИИ

ключевые слова:

*дифтерия, неврологические осложнения,
патогенез*

Неврологические осложнения дифтерии являются вторыми по частоте развития специфическими осложнениями дифтерии после миокардитов. Несмотря на большой интерес исследователей различного профиля (клиницистов, физиологов, патофизиологов, эпидемиологов) к этой проблеме, в литературе до сих пор нет единого мнения не только в описании клинической симптоматики, сроков возникновения этой патологии, но и в механизмах развития дифтерийных поражений нервной системы [3, 6, 10, 12, 14, 21]. Многообразие клинических проявлений полинейропатий при дифтерии, наличие латентного периода между ранними и поздними полиневритами, некоторые особенности течения являются уникальными свойствами дифтерийных полинейропатий (ДП), объяснение которым не найдено ни в одной из теорий патогенеза заболевания.

На сегодняшний день существуют несколько мнений о патогенезе ранних и поздних дифтерийных полинейропатий.

Согласно одной из них, развитие ранней невропатии, регионарной к очагу, объясняют прямым воздействием токсина на нервные волокна: доказан ретроградный транспорт токсина по аксону с последующим нарушением белкового синтеза в нейроне, что усугубляет поражение леммоцитов [4, 15, 17, 18]. Эта теория согласуется с положением о том, что степень тяжести дифтерии, вероятность развития осложнений зависят от массивности и темпов токсинообразования в очаге дифтеритического воспаления, а также с тем, что при ранних дифтерийных полинейропатиях количество больных с бульбарным синдромом превышает количество больных с периферическими нейропатиями [2, 13].

Длительное время развитие поздних ДП также связывали с прямым воздействием токсина [10, 12, 20]. В настоящее время существуют две теории о генезе этого осложнения. Согласно первой теории в основе этого состояния лежат аутоиммунные реакции, подобно другим демиелинизирующим процессам по типу синдрома Ландри, при которых большое значение придают антигенной мимикрии между антигенами некоторых инфекционных агентов и структурами нервных клеток [5, 14, 16].

Однако в последнее время сторонниками второй теории все чаще высказываются предположения о том, что, в отличие от синдрома Ландри, при дифтерийной полинейропатии иммунологические механизмы не вовлечены в патогенез заболевания [4, 16, 20]. По

мнению большинства современных авторов, утрата миелина является следствием нарушения его синтеза под действием дифтерийного экзотоксина, поэтому термин “демиелинизация” не отражает сути патологического процесса и следует говорить о приобретенной транзиторной “дисмиелинизации” [4, 10, 16]. В пользу этого свидетельствует отсутствие воспалительных изменений (в частности, лимфоцитарной инфильтрации) в периферических нервах. Против иммунного механизма косвенно свидетельствует и накопленный отрицательный опыт применения плазмафереза в период поздних неврологических осложнений [4, 8, 10]. Однако эта теория не объясняет, почему развитие ДП возможно спустя длительный промежуток времени после окончания болезни (поздние ДП), причем не всегда в остром периоде заболевания отмечались какие-либо поражения нервной системы.

Мнения исследователей разделились не только в трактовке патогенеза ДП, но и в описании характера поражения нервных волокон.

Еще в 1966 году исследования, проведенные в Саратовском государственном медицинском институте, впервые показали, что при постдифтерийных полиневритах демиелинизирующие процессы в нервной системе не являются единственной причиной развития параличей скелетной мускулатуры. Постепенное падение активности нервных клеток спинного мозга и их аксонов - нервных проводников, показывает, что при постдифтерийных параличах важным моментом патогенеза паралитического синдрома является поражение моторных и чувствительных нейронов в целом. При этом замечено, что повреждение мотонейронов претерпевает следующие изменения: вначале страдает возбудимость тела нервной клетки, а затем ее аксонов. Такая последовательность нарушений характеризует выключение функции клеток как трофических центров для своих аксонов [1, 5]. В пользу аксонального типа поражений свидетельствуют высокий процент трофических изменений и случаи нарушения функций тазовых органов, что отражает дисфункцию вегетативной нервной системы, периферические волокна которой не имеют миелиновой оболочки, а также объясняет продолжающееся снижение скорости проведения импульса по нервным волокнам на фоне клинического восстановления [7, 8].

Таким образом, большинство современных авторов предполагают, что дифтерийная полинейропатия имеет смешанный аксонально-дисмиелинизирующий характер, причем аксональное поражение может доминировать на определенных этапах заболевания и быть причиной развития вторичной демиелинизации. В пользу этого говорит также факт отсутствия выраженного клинического эффекта при применении в комплексном лечении больных дифтерийными полинейропатиями стероидных гормонов [3, 4, 12].

Нейтрализация дифтерийного токсина, еще не связанного необратимо с клетками-мишенями, с помощью специфических антител является главной целью серотерапии. Несмотря на многолетний опыт, применение противодифтерийной сыворотки до сих пор вызывает много вопросов в отношении сроков введения и дозировки препарата [10, 12]. Работы последних лет выявили неоднозначные результаты, полученные при исследовании содержания токсина или его антитела в крови больных дифтерией. Методами ИФА, в т.ч. при помощи моноклональных антител, антиген токсина определялся на всех этапах заболевания (в свободном состоянии, либо в составе ЦИКов), при этом отмечается сравнительно небольшая частота его обнаружения в первые дни болезни и более частое — на поздних сроках заболевания, особенно на фоне различных осложнений, в первую очередь — неврологических [10, 16, 19]. Уровень дифтерийного токсина в составе ЦИКов коррелирует с типами иммунного ответа при дифтерии и, наряду с другими критериями, расценивается как показатель тяжести течения неврологических осложнений. Другими словами, серотерапия приводит не только к закономерному повышению содержания антитоксических антител, но и влияет на циркуляцию антигена токсина, причем у больных с последующим развитием поздних неврологических осложнений на 5-10-й день от начала серотерапии уровень антигена токсина в крови достоверно выше. Косвенным подтверждением повреждающего действия избыточных доз сыворотки служит факт более частого развития неврологических осложнений (в 1,5-2 раза) у больных, имевших проявления сывороточной болезни [3, 4, 10, 20].

Таким образом, современные представления о серотерапии дифтерийной инфекции не рекомендуют длительные и массивные введения ПДС в связи с тем, что ее первые дозы создают в крови избыток антитоксических антител, значительно перекрывающий определяемый в крови уровень антигена токсина, сохраняющийся в течение 2-3 недель

и являющийся дополнительным повреждающим фактором, способствующим развитию специфических дифтерийных осложнений, в частности, неврологических.

Однако, на сегодняшний день остаются открытыми вопросы относительно причин возникновения поздних полинейропатий у больных, которым делали плазмаферез в ранний период заболевания, а также вопросы о повторных поражениях нервной системы после периода полного восстановления функций нервной системы; остаются открытыми многие вопросы лечения ранних и поздних поражений нервной системы при дифтерии. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения патогенеза этого заболевания совместными усилиями клиницистов, патофизиологов и морфологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апполонова И.Б. К вопросу о повторных парезах мягкого неба при дифтерии / Труды университета Дружбы народов им. Лумумбы: Медицина. — 1968. — Т.38. — Вып.4. — С.152-157.
2. Бондарев Л.С., Голоденко М.А., Чебалина Е.А. Проявления неврологических осложнений при дифтерии у взрослых // Междунар. Мед. журнал. — 1998. — Т.4, №2 — С.129-130.
3. Дифтерийная полинейропатия / А.С. Петрухин, Г.Ш. Хонджариан, Л. Я. Ахадова и др. // Неврологич. Журнал. — 1998. — Т.3, №1. — С.14-18.
4. Дифтерийная полинейропатия: Клинико-морфологическое исследование // С.М. Ложникова, В.Н. Пирогов и др. // Архив патологии. — 1997. — Т.59, №2. — С.11-17.
5. Зайцева И.А. К механизму возникновения постдифтерийных параличей: Автореф. дисс. на соиск. уч. степени канд. мед. наук. — Саратов, 1966. — 34 с.
6. Клиника и течение дифтерийной полинейропатии // Пирадов М.А., Пирогов В.Н., Попова Л.М. // Вестн. Практич. Неврологии. — 1995. — №1. — С.44-45.
7. Клинико-электронейромиографическая характеристика острых воспалительных полинейропатий у детей / Карпович Е.И., Колпавщикова О.В., Лукушкина Е.Ф. // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 1997. — №1. — С.33-36.
8. Команцев В.Н., Сорокина М.Н., Скрипаченко Н.В. Диагностическая значимость электронейромиографических показателей при дифтерийных полинейропатиях. — Неврологический вестник. — 1997. — Т.29, №1-2. — С.67-71.
9. Михайлов В.В., Стемпковский А.Д. Состояние вставочных и моторных нейронов при дифтерийной интоксикации // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1971. — Т.15, №1. — С.67-69.
10. Носикова Е.Н. // Неврологические осложнения дифтерии (вопросы патогенеза): Автореф. на соиск. научн. ст. канд. мед. наук. — С-Пб. — 1998.
11. Постников А.А., Солина Е.И. Применение плазмафереза в терапии дифтерийных полинейропатий // Клиническая медицина. — 1995. — Т. 73,36. — С.54-55.
12. Периферические невропатии (Доклад исследовательской группы ВОЗ): Пер. с англ. — М., 1982. — С. 64-68.
13. A fatal case of diphtheria // Goutas N., Smopoulou S., Papazoglou K., Agapitos E. // Pediatric Pathology. — 1994. — V.15, №3. — P.391-395.
14. Brachenmacher C., Viital C., Peminieri C. Et al. // Clin. Neuropathol. — 1987. — V.6. — P.19-24.
15. Idiaques J. Autonomic dysfunction in neuropathy // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. — 1992. — V.55, №2. — P.159-161.
16. Hugher R.A.C. // Guillain-Barre Syndrome. — London, 1990. — P.308.
17. Jacobs J.M. // Brit. J. Exp. Patol. — 1967. — V.48. — P.204-216.
18. Plesure R. F., Feldman B., Prockop D.J. // Diphtheria toxin inhibits the synthesis of myelin proteolipid and basic proteins by peripheral nerve in vitro // J. Neurochem. — 1973. — V.20. — P.81-90.
19. Pryse — Phillips W. Companion of Clinical Neurology. — Boston, 1995. — P.256.
20. Sunner K., Pullen A.H. Phosphorylated neurofilament antigen redistribution in intercostal nerve subsequent to retrograde axonal transport of diphtheria toxin // Acta neuropatol. — 1995. — V.89. — P.331-340.
21. Wasserman N., Adams D., Mansmann S. // Experimental study postdiphtheritic polyneuritis // J. exp. Med. — 1957. — V. 105. — P. 591-597.

УДК: 616.8-092:616.931

UDK: 616.8-092:616.931

Голубовська О.А.

Holubowska O.A.

Сучасні погляди на виникнення уражень нервової системи при дифтерії

Modern performances about occurrence of defeats of nervous system at diphtheria

В огляді наведені основні теорії патогенезу полінейропатій при дифтерії, а також впливу серотерапії на виникнення ускладнень з боку нервової системи.

In the review the basic theories pathogenesis polyneuropathy are given at diphtheria, and also influence treatment of serum on occurrence of complications on the part of nervous system.