

Результаты этих исследований [13] позволяют сделать вывод о пригодности ангиогенной терапии с использованием компонентов периферической крови для лечения критической ишемии нижних конечностей. Поскольку в вышеизложенных исследованиях варьировал ишемический статус конечности и количество имплантируемых клеток, возникает необходимость дальнейших исследований по изучению эффективности CD34+ клеток и МКПК.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Carmeli P., Luttun A. The emerging role of the bone marrow-derived stem cells in (therapeutic) angiogenesis // *Thromb Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 289–297.
2. Isner M., Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization // *J Clin Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 1231–1236.
3. Simons M., Bonow R.O., Chronos N.A. et al. Clinical trial in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 73–89.
4. Ferrara N., Alitalo K. Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors // *Nat Med.* — 1999. — № 5. — P. 1359–1364.
5. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // *Science.* — 1997. — Vol. 275. — P. 964–967.
6. Asahara T., Masuda H., Takahashi T. et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // *Circ Res.* — 1999. — Vol. 85. — P. 221–228.
7. Iba O., Matsubara H., Nozawa Y. et al. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2019–2025.
8. Kalka C., Masuda H., Takahashi T. et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 3422–3427.
9. Prockop D.J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues // *Science.* — 1997. — Vol. 276. — P. 71–74.
10. Kamihata H., Matsubara H., Nishiue T. et al. Implantation of autologous bone marrow cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side-supply of angioblasts, angiogenic ligands and cytokines // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1046–1052.
11. Kamihata H., Matsubara H., Nishiue N. et al. Improvement of collateral perfusion and regional function by catheter-based implantation of peripheral blood mononuclear cells into ischemic hibernating myocardium // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1804–1810.
12. Shintani S., Murohara T., Ikeda H. et al. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 897–903.
13. Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T. et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 427–435.
14. Carmeliet P. VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genes? // *Nat Med.* — 2000. — № 6. — P. 1102–1103.
15. Salven P., Orpana A., Joensuu P. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor // *Clin Cancer Res.* — 1999. — № 5. — P. 487–491.
16. Gaudry M., Bregerie O., Andrieu V. et al. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils // *Blood.* — 1997. — Vol. 90. — P. 4153–4161.
17. Wartiovaara U., Salven P., Mikkola H. et al. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation // *Thromb Haemost.* — 1998. — Vol. 80. — P. 171–175.
18. Folkman J., D'Amore P.A. Blood vessel formation: what is its molecular basis? // *Cell.* — 1996. — Vol. 87. — P. 1153–1155.
19. Minamino T., Toko H., Tateno K. et al. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 2083–2084.
20. Inaba S., Egashira K., Komori K. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 2083–2084.

Поступила 06.03.2006

УДК 616.833–002–031.14:616.72–002

### К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (обзор литературы)

Е.А. Гуцева

Гомельский государственный медицинский университет

Полиневропатия — множественное поражение периферических нервов различной этиологии с характерным симметричным нарушением движений в конечностях, чувствительности и

вегетатики. В данной работе представлены результаты обобщения литературных источников, посвященных исследованию диагностических аспектов полиневропатий вообще и полиневропатий при ревматоидном артрите, в частности, а также освещены вопросы их лечения.

Ключевые слова: полиневропатия, ревматоидный артрит, диагностика, лечение.

**POLYNEUROPATHY DIAGNOSTICS  
AND TREATMENT OF AT RHEUMATOID ARTHRITIS  
(literature review)**

E.A. Gutseva

Gomel State Medical University

Polyneuropathy — a multiple affection of peripheral nerves of various ethiology with typical symmetrical movement disorder of extremities, sensitivity and vegetatics. The present paper generalizes references devoted to the investigation of diagnostic aspects of polyneuropathies in general, and those at rheumatoid arthritis in particular; issues of their treatment are also highlighted.

Key words: polyneuropathy, rheumatoid arthritis, diagnostics, treatment.

**Введение**

Полиневропатия (ПНП) при ревматоидном артрите (РА), по различным литературным источникам, встречается до 15 и более процентов случаев [12, 13]. Доказано, что причиной невропатии является поражение сосудов, питающих нервы. РА с момента возникновения рассматривается как системное заболевание. Среди его системных проявлений важное место занимает ревматоидный васкулит, при котором могут поражаться сосуды, преимущественно малые артерии — сосуды пальцев рук и *vasa nervorum*, что приводит к развитию дигитального артериита и периферической ПНП [12]. Системность РА, обнаруживаемая при морфологическом исследовании практически во всех случаях, находит клиническое выражение у 10–20% больных [10]. Поражение периферической нервной системы при РА — одно из наиболее частых внесуставных проявлений болезни, отягощающих ее течение [8].

Из-за выраженного полисуставного синдрома поражение нервной системы, как правило, остается не распознанным и пропускается практическими врачами, что ведет к усилению двигательных расстройств и значительно ухудшает течение болезни. Диагностика неврологических проявлений РА остается трудной задачей в плане как гипотак и гипердиагностики и требует тщательной подготовки врачей-неврологов, а адекватные лечебные мероприятия позволят уменьшить выраженность системных проявлений и значительно улучшить качество жизни пациентов.

**Цель:** провести анализ диагностических аспектов ПНП при РА, определить тактику ведения и лечения больных.

**Метод:** обобщение отечественных и зарубежных литературных источников.

Известно, что волокно периферической нервной системы состоит из осевого цилиндра (аксона) и шванновской оболочки клетки, выполняющей функцию нейроглии.

Исходя из данного гистологического строения нервного волокна выделяют поражение шванновских клеток (демиелинизацию) и аксонов, включая вовлечение в патологический процесс собственно нейронов и *vasa vasorum* (аксонопатия) [14]. При некоторых патологических состояниях возможно сочетание демиелинизации с аксонопатией. Данные аспекты разделения ПНП по патоморфологическому признаку нашли отражение в Международной классификации ПНП (ВОЗ, 1982, с изменениями) [6]. Демиелинизирующий процесс характерен в основном для острой демиелинизирующей полирадикулоневропатии Гийена-Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП, наследственных и некоторых других ПНП. Аксональный тип нарушения присущ для эндокринных (сахарный диабет, болезни щитовидных и паращитовидных желез), алкогольных, токсических, дисметаболических, некоторых аутоиммунных и других ПНП [3].

ПНП при РА является следствием поражения стенок сосудов (васкулит), питающих периферические нервы, циркулирующими иммунными комплексами [1, 9].

Основным патофизиологическим механизмом развития заболевания является воспаление и некроз кровеносных сосудов диаметром от 50 до 300 мкм (к которым относятся и *vasa nervorum*) с развитием ишемии в нерве. Следствием данных процессов является развитие аксональной ПНП при РА с моторным дефектом. Сенсорные невропатии могут быть вызваны не истинным васкулитом, а значительным неспецифическим повышением сосудистой проницаемости с выходом из капилляров белков, затрудняющих диффузию питательных веществ к нервным волокнам [8, 9], что в свою очередь также приводит к развитию аксональной ПНП при РА с сенсорным дефектом.

Для *аксональных* ПНП (АПНП), ядром клинической картины которых являются вялые парезы, характерно дистальное распределение слабости и гипотрофий, причем степень выраженности аксиотрофического синдрома нередко преобладает над слабостью. Процесс, как правило, бывает симметричным. Чувствительные расстройства представлены грубо. Нарушена болевая и температурная чувствительность. Сухожильные рефлексы выпадают рано и стойко. Характерны выраженные вегетативные расстройства: немотивированная тахикардия, отсутствие вариабельности сердечного ритма в покое и при функциональных пробах, ортостатическая непереносимость и вегетативно-трофический синдром в виде гиперкератоза, трещин, в отдельных случаях возникновение незаживающих трофических язв на стопах [2]. Возможно развитие асимметричной ПНП или множественной моторной мононевропатии смежных нервов, а также дистальной симметричной сенсомоторной ПНП [3]. Течение АПНП обычно медленно прогрессирующее, без ремиссий.

Поражение периферической нервной системы возникает почти у всех больных РА. Самая частая форма — компрессионные невропатии. Чаще всего отмечается синдром запястного канала, компрессия локтевого нерва на уровне локтя и малоберцового нерва — на уровне головки малоберцовой кости. Эта патология обычно развивается постепенно в отличие от более редких острых ишемических невропатий, вызванных системным некротизирующим васкулитом [15].

ПНП при РА развивается обычно на фоне развернутой картины РА, чаще через

5–10 лет от начала болезни, хотя возможно и раннее вовлечение в патологический процесс *vasa nervorum* [12], и согласно клинике чаще всего разделяется на 3 группы (Scott): невропатия с нарушениями чувствительности по дистальному типу, по типу множественного мононеврита и нарушение чувствительности с двигательными расстройствами [12].

Уже при тщательном опросе больных с сенсорной ПНП обращают на себя внимание жалобы, связанные с периферическими расстройствами чувствительности: чувство онемения, ползания «мурашек», жжения, снижение (реже повышение) чувствительности в кистях и стопах. При неврологическом исследовании чаще всего выявляется снижение болевой и температурной чувствительности, более выраженное в дистальных отделах конечностей, снижение сухожильных рефлексов [15].

Сенсорные невропатии с преимущественным поражением тонких немиелинизированных волокон особенно часто сочетаются с вегетативными расстройствами. Клиническая картина характеризуется быстрым развитием импотенции, сердечно-сосудистыми нарушениями (ортостатическая гипотония со склонностью к обморокам), замедленной перистальтикой кишечника и нарушением потоотделения (ангидроз конечностей и компенсаторный гипергидроз туловища). Все симметричные ПНП в течение более или менее длительного времени приводят к инвалидизации. За счет нарушения глубокой чувствительности возникает сенситивная атаксия, походка становится широкой, штампующей, больной часто спотыкается и должен за что-нибудь держаться при ходьбе, в тяжелых случаях он не может стоять без посторонней помощи. На фоне сниженной болевой и тактильной чувствительности незаметно для больного могут возникать повреждения стоп (например, при ношении плохо подобранной обуви), медленно заживающие из-за вегетативных нарушений. Особенно неприятными и даже мучительными оказываются симптомы чувствительных (парестезия и дизестезия) нарушений [14].

Множественная мононевропатия, как правило, является следствием системного васкулита и развивается обычно при многолетнем течении заболевания. Она возни-

кает менее чем у 10 % больных, обычно на фоне высокого титра ревматоидного фактора и повышения СОЭ, характеризуется внезапным появлением болей, затем парезов и нарушения чувствительности в зоне нескольких нервов [15].

Неврологическое исследование при симметричной сенсомоторной ПНП выявляет ослабление сухожильных рефлексов, особенно ахиллова. Расстройства чувствительности возникают по типу носков и перчаток, т.е. расстройства выражены в большей степени в дистальных отделах конечностей в соответствии с длиной нервных волокон. Как правило, сильно снижается глубокая чувствительность (проприоцептивная и вибрационная). В зависимости от того, какие волокна поражены в большей степени, наблюдается расстройство, преимущественно эпикритической, (тактильной и вибрационной — при поражении толстых миелинизированных волокон) или протопатической (болевой и температурной — при поражении тонких, слабо миелинизированных волокон) чувствительности. Для двигательных нарушений характерны парезы, прежде всего, мелких мышц стопы, при этом возможно развитие выраженной атрофии (полая стопа) [14].

Синдром периферической ПНП при РА часто сочетается с другими внесуставными проявлениями РА, такими как ревматоидные узелки, лимфаденопатия, полисерозит, спленомегалия. Наиболее тяжелые системные проявления, обусловленные генерализованным васкулитом, наблюдаются у больных с ПНП смешанного типа (как двигательными расстройствами, так и с нарушениями чувствительности). Наличие признаков ПНП было выявлено у больных с дистальным артериитом и синдромом Фелти [7]. Парезы стоп или кистей являются одним из признаков злокачественного течения РА [6, 12].

С целью диагностики и объективизации поражения периферической нервной системы используется электронейромиография (ЭНМГ), при которой проводятся [2, 3]: исследование скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам периферической нервной системы, измерение амплитуды М-ответа, изучение параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и спонтанной активности мышечных волокон, исследование

возбудимости спинномозговых корешков и «корешковой задержки».

При ЭНМГ можно выявить демиелинизацию либо аксонопатию. Следует отметить, что при длительном течении процесса аксональная дегенерация сопровождается вторичной демиелинизацией и, наоборот, длительно существующий демиелинизирующий процесс вызывает вторичную аксональную дегенерацию. В этом случае тщательный анализ течения заболевания, клиники и данных ЭНМГ позволят установить первичный характер патологического процесса.

В случае с АПНП при ЭНМГ-исследовании выявляются снижение амплитуды М-ответа, признаки денервационно-реиннервационного процесса, характерно наличие спонтанной активности мышечных волокон, укрупнение ПДС [2, 3]. ЭНМГ-изменения по типу аксонопатии при РА в п. *suralis* встречаются у 70% пациентов [1].

Изменение цереброспинальной жидкости при АПНП, как правило, отсутствует. Биопсия нерва выявляет признаки аксональной дегенерации при относительной сохранности миелиновой оболочки [3].

Для лабораторной диагностики поражения периферической нервной системы при РА в качестве неспецифического скрининг-теста, выявляющего воспалительный процесс, наиболее информативным методом является определение СОЭ, содержание С-реактивного белка, ревматоидного фактора [9]. При биопсии в стенках некротизированных артерий выявляются отложения иммуноглобулинов G и M, компонента и ревматоидного фактора [9]. В участках дегенерации нерва отмечаются окклюзия сосудов, капиллярный стаз и геморрагии, однако истинный инфаркт нервных волокон не наблюдается [1]. Результаты биопсии нерва и мышцы указывают на характерную картину лишь в 50–60% случаев [1]. Белково-клеточной диссоциации в ликворе при этой патологии не наблюдается [2].

Своевременная диагностика ПНП при РА позволяет провести адекватное комплексное лечение.

Патогенетическое и симптоматическое лечение, которое проводится при ПНП, направлено на ведущий клинический синдром (двигательный, чувствительный, трофический). Важно лечить основное заболевание, для которого ПНП — симптомокомплекс [11].

Для эффективной терапии АПНП следует ограничить (или исключить) воздействие повреждающих факторов. Большое значение при лечении АПНП, характерной для РА, имеют препараты нейротрофического ряда и антиоксиданты. Наиболее часто используемыми препаратами являются церебролизин, тиоктаcid и эспа-липон. Целесообразно курсовое применение церебролизина внутривенно капельно в дозе 10–20 мл на 200 мл физиологического раствора. Этот препарат является метаболическим регулятором. Он также дает выраженный нейропротекторный эффект, повышает устойчивость нейронов к гипоксии и ишемии. Переносимость церебролизина, как правило, хорошая, побочное действие отмечается редко [2].

В свете современных исследований роли окислительного стресса в повреждении, в частности, периферических нервов при различных патологических состояниях широкое применение находят препараты с выраженным антиоксидантным действием (тиоктаcid, эспа-липон, берлитион). Эффект препаратов обусловлен способностью уменьшать повреждающее действие свободных радикалов на структуры аксона, предотвращая эндоневральную гипоксию и отек, снижая уровень перекисного окисления липидов, демиелинизации и вторичной аксональной дегенерации. Препараты назначаются внутривенно капельно по 600 мг на 200 мл физиологического раствора курсами по 10–20 инфузий с последующим пероральным приемом 600 мг в день за 30 мин до завтрака в течение 2–4 нед. [2].

Несомненно положительный эффект на процессы восстановления утраченных функций при ПНП оказывают витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), традиционно применяемые в неврологической практике. Тиамин (5% раствор В<sub>1</sub> 1 мл) является коферментом многих ферментных реакций, оптимизируя процессы проведения нервного импульса. Пиридоксин (5%-ный раствор В<sub>6</sub> 1 мл) участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов. Цианокобаламин (В<sub>12</sub> 500–1000 мкг) оказывает благоприятное влияние на синтез нуклеиновых кислот и фосфолипидов в нервной системе [3].

В большинстве случаев целесообразно применение готовых комбинированных форм витаминных лекарственных препаратов — нейромультивита, мильгамма (воз-

можно парентеральное и пероральное применение), способствующих восполнению относительного или абсолютного недостатка указанных витаминов [3].

Лечение на этапе восстановления нарушенных функций требует включения в комплекс лечебных мероприятий физических методов лечения, массажа, лечебной физкультуры.

Физические факторы включаются с учетом противопоказаний, прежде всего, со стороны сердечно-сосудистой системы. Курортное лечение возможно через несколько месяцев от начала заболевания с учетом общего состояния больного. Лучше всего при двигательных расстройствах рекомендовать грязелечение, радоновые ванны. При правильном своевременном лечении в значительном проценте случаев полиневропатий возможно добиться восстановления нарушенных функций [4].

Лечение ПНП, возникающих на фоне системных болезней соединительной ткани, заключается в назначении преднизолона (1,5 мл/кг в сутки) и циклофосфамида (2–3 мг/кг в сутки). Лечение основного заболевания приводит к уменьшению неврологических проявлений заболевания. В настоящее время не существует препаратов, способность которых стимулировать регенерацию нервов была бы окончательно доказана. Считается, что таким действием обладают нуклеотиды, липоевая кислота и витамины [3].

Следует помнить о том, что медикаментозные препараты, используемые для лечения РА, также могут приводить к неврологическим осложнениям, таким как: стероидная миопатия, синдром миастении, истинный полимиозит с миалгиями [9]. Все эти проявления усиливают двигательные, а некоторые и чувствительные нарушения и расцениваются врачом как обострение РА.

Не отмечено какой-либо связи между развитием ПНП с применением кортикостероидных препаратов, в частности, преднизолона [9].

Системные проявления РА определяют прогноз в целом. Прежде всего у больных с системными проявлениями отмечается более тяжелое течение суставного процесса с более быстрым развитием тяжелого эрозивно-деструктивного полиартрита и ранней инвалидизацией [7]. Развитие системного ревматоидного васкулита неблагоприятно в отношении жизненного прогноза.

По данным Scott и соавт., смертность среди больных РА с сосудистыми поражениями достигает 30%, будучи наиболее высокой у больных ПНП с признаками васкулита в биоптате слизистой прямой кишки, свидетельствующими о системном характере васкулита [7]. По данным А.И. Кверочкина, Ю.В. Мозалевского, Д.Р. Штульмана, не менее 20% больных умирают в течение 6 мес даже на фоне лечения кортикостероидами и цитостатиками, системным проявлением у которых выявлена множественная мононевропатия [14].

### Заключение

Таким образом, диагностика ПНП при РА требует достаточно скрупулезного сбора жалоб, анамнеза, проведения тщательного неврологического осмотра и основывается на данных клинической картины (развитие невропатии с нарушением чувствительности по дистальному типу, по типу множественного мононеврита и нарушением чувствительности с двигательными расстройствами), выявление при помощи ЭНМГ-исследования признаков аксональной дегенерации. Лечение должно быть направлено на стабилизацию основного заболевания, проведение патогенетической и симптоматической терапии, что позволит улучшить качество жизни пациентов с системными проявлениями РА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баринев А.Н., Новосадова М.В. с соавт. // Невролог. журн. — 2002. — № 4. — С. 53–61.
2. Гехт Б.М., Меркулов Д.М. // Невролог. журн. — 1997. — № 2. — С. 4–5.
3. Гехт Т.Б., Меркулов Д.М. с соавт. // Рос. мед. журн. — 2003. — № 3. — С. 39–42.
4. Головаченко Ю.И., Кзатенко Р.Я. // Журн. практ. врача. — 1999. — № 1. — С. 29–31.
5. Бустаманте Дж., Лодж Дж. с соавт. // Международный медицинский журнал. — 199. — № 6. — С. 133–141.
6. Классификация болезней нервной системы: Пособие для врачей / Под ред. проф. Н.Г. Дубровской. — М.: «Триада-Х», 2002. — С. 120–121.
7. Насонова В.Я. // Тер. архив, 1983. — № 7. — С. 3–6.
8. Насонова В.Я., Алекберова З.С. с соавт. // Тер. Архив, 1988. — № 7. — С. 98–103.
9. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит / М.: Медицина, 2001. — С. 53–54.
10. Справочник врача общей практики / Под ред. Н.П. Палеева. — М.: ЭКСПО-Пресс, 2001. — Т. 1. — 836 с.
11. Леонович А.Л. Актуальные вопросы невропатологии. — Мн.: Выш. шк., 1990. — 208 с.
12. Уматова М.Д., Березова Н.Ю. и соавт. // Тер. архив, 1980. — № 7. — С. 52–56.
13. Шмидт Е.В., Верещагин Н.В. Справочник по неврологии. — М.: Медицина, 1989. — 281с.
14. Яхно Н.И., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. — М.: Медицина, 2001. — Т.1. — 496 с.
15. Витхолтер Хорст. // Междунар. мед. журн. — 1993. — № 2. — С. 446–449.

Поступила 17.10.2005

УДК:616.37-002-036.12-089

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Барат Али

Гомельский государственный медицинский университет

Представлен анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных хроническим панкреатитом после различных вариантов панкреатодигестивных анастомозов в разные сроки после операции (от 3 до 12 лет) путем анкетирования. Все пациенты, от которых были получены анкеты с ответом (110 больных), были разделены на три группы — в зависимости от показаний к оперативному лечению. Полнота охвата анкетированием оперированных больных составила 70,5%. Установлено, что самые лучшие результаты получены после дуоденоцистосунгостомии, левосторонней резекции тела и хвоста поджелудочной железы, панкреатоеюностомии и цистодуоденостомии. Наиболее неудовлетворительный результат отмечен после наружного дренирования кисты поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, отдаленные результаты лечения, прямые операции на поджелудочной железе, анкетирование.