

МАРГАНЦЕВАЯ ТОКСИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Профессор В.А. ЯВОРСКАЯ, О.А. ПЕЛЕХОВА, А.В. ГРЕБЕНЮК, С.А. КРИВЧУН

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены современные литературные данные и собственный опыт наблюдения больных марганцевой токсической энцефалопатией. Предложена патогенетически обоснованная схема лечения данного заболевания.

В последние десять лет в неврологические клиники все чаще стали поступать молодые люди с симптоматикой вторичного паркинсонизма. При изучении анамнеза выяснялось, что все они употребляли или употребляют суррогатные наркотики, приготовленные на основе марганца и психостимулирующих препаратов (эфедрина). Эфедрин входит в состав препарата солутан, а вещества, сходные с ним по механизму действия (фенилпропаноламин), содержатся в препаратах Колдакт и Эффект. Эти психостимулирующие средства, доступные как по цене, так и по возможности приобретения в аптеках без рецепта, смешивают с перманганатом калия и уксусом, и полученную смесь вводят внутривенно.

К сожалению, данная патология не находит должного освещения в медицинской литературе, возможно потому, что она расположена на стыке нескольких дисциплин — наркологии, неврологии и психиатрии, и соответствующие специалисты мало знакомы с проявлениями данной токсической энцефалопатии. Это побудило нас обобщить собственный клинический опыт и те немногочисленные данные, которые имеются в литературе.

Действие суррогатного наркотика при внутривенном введении можно разделить на три периода. Первый период, самый короткий, длится 10–15 мин, в течение которых наркоман испытывает эйфорию, чувство блаженства. Второй период длится в течение получаса и характеризуется невероятным сексуальным возбуждением, что привлекает подростков. Далее наступает период выхода из этого состояния, или «отход», как называют его сами пациенты, при этом возникают головная боль, вялость, слабость, ухудшается настроение, возникает выраженная сонливость.

После трех-четырёх инъекций суррогатного наркотика развивается психическая зависимость, формируется толерантность, т. е. при каждом последующем введении необходимо увеличивать дозу препарата, однако при этом отсутствует выраженный абстинентный синдром [1].

При применении суррогатных наркотиков страдает преимущественно экстрапирамидная система. Марганец избирательно накапливается в медиальном сегменте бледного шара и ретикулярной части черной субстанции. В меньшей степени поражаются хвостатое ядро, скорлупа, субталамическое ядро. В отдельных случаях страдают также кора лобных и теменных долей, мозжечок и гипоталамус. Накопление марганца в мозговой ткани приводит к уменьшению числа нейронов и глиозу. После прекращения поступления

марганца в организм полное восстановление происходит редко, хотя и возможно некоторое улучшение, но оно не коррелирует с уменьшением концентрации марганца в организме. Более того, заболевание может прогрессировать даже после того, как накопление марганца в базальных ганглиях перестает выявляться при МРТ. Экспериментальные данные показывают, что повреждение нейронов при марганцевой интоксикации происходит уже в первые часы отравления, но клинические проявления могут развиваться постепенно [2].

Патогенез повреждения остается неясным. Предполагают, что марганец в своей восстановительной форме (Mn^{3+}) способствует развитию окислительного стресса. Избирательность поражения базальных ганглиев объясняют высоким содержанием окислительных ферментов, что является условием превращения нетоксического (Mn^{2+}) в токсический (Mn^{3+}). Мозговые структуры, в которых избирательно накапливается марганец (внутренний сегмент бледного шара и ретикулярная часть черной субстанции), также отличаются высоким содержанием железа. В этих структурах в наибольшей степени страдают проекционные ГАМК-ергические нейроны. Дофаминергические нигростриарные нейроны компактной части черной субстанции остаются относительно сохранными. В результате поражения базальных ганглиев нарушается функционирование корково-подкорковых кругов и паллидарно-стволовых связей, что приводит к развитию сложной комбинации двигательных и нейропсихологических нарушений [2].

Неврологическая симптоматика может возникать как на фоне употребления суррогатных наркотиков, так и через какое-то время после его прекращения, при этом формируются выраженный подкорковый и псевдобульбарный синдромы, пирамидная недостаточность, а также комплекс вегетативных нарушений [3, 4].

Первым проявлением подкоркового синдрома является постуральная нестабильность с нарушением акта ходьбы и частыми падениями, преобладают явления гипокинезии и в меньшей степени ригидности. Отмечается также дистонический синдром в виде дистонии стоп, что приводит к формированию характерной походки на ротированной или супинированной стопе, на носочках, «петушиной» или «балетной» походки. Реже встречаются дистония верхних конечностей, синдром спастической кривошеи и другие гиперкинезы. Псевдобульбарный синдром проявляется выраженной дисфагией, дисфонией и дизартрией, на-

сильственным смехом и плачем. Пирамидный синдром обычно бывает нерезко выраженным, в основном преобладают явления нижнего парапареза. Мозжечковый синдром встречается достаточно редко в виде статической и динамической атаксии. Синдром вегетативной дисфункции проявляется колебаниями АД, чаще встречается артериальная гипотония, акрогипергидрозом, гиперсаливацией, нарушением потенции. Возникают психические и когнитивные расстройства. Психические нарушения обычно возникают в острой фазе интоксикации и проявляются возбуждением, бредом и галлюцинаторным синдромом [5].

Проблема марганцевой токсической энцефалопатии разрабатывается в Центре экстрапирамидных заболеваний нервной системы МЗ РФ. На основании пятилетних наблюдений были выделены следующие стадии развития заболевания [5].

Стадия начальных проявлений, в которой преобладают эмоционально-личностные нарушения в виде доминирования апатико-абулического синдрома, снижение инициативы, как двигательной, так и психической. Очень часто развиваются диссомнические расстройства, отмечается или повышенная сонливость, или диссомнии в ночное время без каких-либо неврологических проявлений.

Стадия манифестации и прогрессирования неврологических симптомов, которая, как правило, возникает, когда больной прекращает принимать наркотики. Характеризуется появлением и нарастанием синдрома паркинсонизма, псевдобульбарного синдрома в сочетании с вегетативными и мозжечковыми расстройствами.

Стадия относительной стабилизации неврологических симптомов наблюдается в 40% случаев, когда у больного отмечается стабилизация неврологической симптоматики, но имеется стойкий неврологический дефицит; при этом в течении болезни могут проследиваться некоторые флюктуации ухудшения в виде декомпенсации, нарастания клинической симптоматики или, наоборот, в виде их незначительного регресса.

В 30% случаев отмечается стадия регресса неврологических симптомов. К сожалению, это не полный регресс неврологической симптоматики, а только уменьшение ее выраженности.

Марганцевая токсическая энцефалопатия практически всегда приводит к почти полной инвалидности больных. Наиболее инвалидизирующими симптомами являются постоуральная нестабильность, дистонический и псевдобульбарный синдромы.

В структуре данного заболевания выделяют три степени тяжести:

легкая степень, когда у больного наблюдаются незначительная постоуральная нестабильность, фокальные дистонии, не нарушающие двигательную функцию больного, нет или имеются легкие проявления псевдобульбарного синдрома в виде легкой дизартрии и дисфонии;

средняя степень — умеренно выраженная постоуральная неустойчивость с редкими падениями, умеренные мультифокальные дистонии и умеренно выраженный псевдобульбарный синдром;

тяжелая степень, обуславливающая выраженную инвалидность, — грубейшая постоуральная нестабильность с очень частыми падениями, выраженные мультифокальные дистонии, существенно нарушающие походку и другие двигательные функции больного, псевдобульбарный синдром.

Основное лечение марганцевой токсической энцефалопатии — назначение антиоксидантов, нейропротекторов и метаболических препаратов.

Под нашим наблюдением было обследовано 20 больных токсической марганцевой энцефалопатией (одна девушка и 19 мужчин). Средний возраст пациентов составил $25,3 \pm 0,84$ года, длительность приема суррогатных наркотиков колебалась от 3 мес до 6 лет. При обследовании больных проводились объективное клинично-неврологическое исследование и магниторезонансная томография; для оценки подкоркового синдрома (синдрома паркинсонизма) использовались шкала UPDRS и шкала дневной активности.

Среди субъективных симптомов все больные предъявляли жалобы на нарушение походки. Они отмечали, что их «бросает» при ходьбе чаще вперед и в стороны, реже назад, возникали также периоды застывания, невозможность сделать первый шаг. 16 (80%) больных жаловались на произвольные подергивания верхних и нижних конечностей, головы, довольно часто — подвертывание ноги в голеностопном суставе. 7 (35%) пациентов отмечали тремор верхних и нижних конечностей. Практически все пациенты жаловались на скованность во всем теле, больше выраженную в утренние часы, 13 (65%) пациентов — на невозможность самостоятельно перевернуться с боку на бок, для этого им было необходимо сесть в постели, сидя перевернуться, а затем лечь. Частыми были также жалобы на нарушение координации движений. Одной из проблем для больных с марганцевой токсической энцефалопатией был подъем по лестнице, которая иногда становилась для них непреодолимой преградой. 12 (60%) больных жаловались на слабость в нижних конечностях. У 16 человек (80%) отмечалось нарушение речи, она была тихой, медленной, монотонной, нечеткой, с гнусавым оттенком. Один пациент предъявлял жалобы на периодические задержки при мочеиспускании и частые императивные позывы к мочеиспусканию. Почти все больные (95%) жаловались на сниженный фон настроения, чувство тревоги, снижение внимания, памяти.

При проведении объективного исследования у пациентов были выявлены синдром паркинсонизма, который проявлялся гипокинезией, брадикинезией, движения больных были маловыразительными, обедненными, и ригидность — симметричное повышение мышечного тонуса по пластическому типу. Почти у половины пациентов (9 человек) наблюдался тремор, причем в ряде случаев, помимо конечностей, в него вовлекались мышцы головы, нижней челюсти, языка; постоуральный тремор преобладал над тремором покоя, характерного для больных болезнью Паркинсона. Нарушение ходьбы было выявлено у всех больных, причем обычно изменялась скорость походки, периоды ее замедления сменялись периодами

ускорения с падениями и частыми явлениями пропульсии, латеропульсии, реже ретропульсии. Затруднение в инициации ходьбы проявлялись в замедленном «стартл-рефлексе», больным часто трудно было сделать первый шаг, и они могли до минуты топтаться на одном месте. Часто отмечалось затруднение при поворотах туловища, головы, и вместо того чтобы повернуть голову, больные поворачивались всем телом. Мимические нарушения в той или иной степени наблюдались у всех больных. Речь обследованных была тихой, монотонной, низко модулированной.

Поражение пирамидной системы было выявлено у 19 из 20 пациентов. Преобладал центральный нижний парапарез легкой или умеренной степени выраженности, с наличием положительных стопных знаков, повышением рефлекса, расширением рефлексогенной зоны, клонусом стоп. Реже отмечались три- и тетрапарезы легкой степени. Наличие нижнего парапареза в сочетании с нарушением акта ходьбы сильно затрудняло возможность самостоятельного передвижения, поэтому трое из обследованных больных передвигались с помощью костылей, а один — на инвалидной коляске. При проведении объективного исследования у всех больных были выявлены глазодвигательные нарушения, характеризующиеся ограничением движения глазных яблок в стороны и вверх, движения глазных яблок были замедленными, с произвольными толчками, выявлялся полный парез или ослабление акта конвергенции.

Псевдобульбарный синдром той или иной степени выраженности наблюдался у 55% пациентов. Он проявлялся сочетанием дизартрии и дисфонии с брадилалией, в связи с чем речь у некоторых пациентов становилась настолько невнятной, что понять их было очень трудно.

Практически у всех больных (90%) отмечались аксиальные знаки: симптом Маринеску-Радовича, хоботовый и нижнечелюстной рефлекс.

Дистонические гиперкинезы были выявлены у 12 (60%) пациентов, при чем они наблюдались в различных отделах конечностей, туловища, шеи, но чаще всего поражались мимическая мускулатура (так называемая «дистоническая улыбка») и стопы. Дистония стопы проявлялась при ходьбе тыльным сгибанием и ротацией стоп, а у двух больных подгибались пальцы, и они вынуждены были ходить как на пуантах («петушиная походка»).

В 50% случаев наблюдались легкие или умеренные признаки мозжечковой недостаточности, проявляющиеся интенционным дрожанием при выполнении координаторных проб и статической атаксией в позе Ромберга. У 4 (20%) человек был выявлен горизонтальный мелкокоразмашистый нистагм, усиливающийся после провокации.

У всех больных имели место вегетативные нарушения, проявляющиеся дистальным гипергидрозом, акроцианозом, повышенной потливостью, ортостатической гипотензией, запорами, себореей, а также нейродинамические расстройства — нарушение памяти, внимания, апатия, депрессия, повышенная тревожность.

При оценке по шкале UPDRS средний балл составил $28,3 \pm 3,5$, а по шкале дневной активности — $70 \pm 5,5$.

Как указывалось, всем больным производилось МРТ-исследование. Известно, что марганец обладает свойствами парамагнетика и в T1-режиме повышает интенсивность сигнала от тех тканей, где он накапливается, прежде всего от внутреннего сегмента бледного шара и среднего мозга (в проекции ретикулярной части черной субстанции). Эти изменения обычно носят двусторонний симметричный характер.

Все наши пациенты до момента поступления в стационар уже не употребляли наркотики в течение от 6 мес до 3 лет. Поэтому мы не включали в схему лечения препараты, способствующие скорейшему выведению марганца из организма. Однако из данных литературы известно, что для этой цели может использоваться кальциево-натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (CaNa_2 ЭДТА, тетрацинкальций), которую назначают повторными курсами в дозе 25–50 мг/кг в сутки внутримышечно или внутривенно. Известно, что на фоне действия этого препарата ускоряется выведение марганца из базальных ганглиев, но, по-видимому, он мало влияет на уже развившийся экстрапирамидный синдром [2].

Учитывая важное значение окислительного стресса в патогенезе марганцевой токсической энцефалопатии, мы применяли для лечения больных так называемый «антиоксидантный коктейль», в состав которого вошли препараты из фармакологического класса антиоксидантов: эспа-липон (в состав которого входит альфа-липовая кислота), альфа-токоферол, аскорбиновая кислота. Эспа-липон проявляет выраженное антиоксидантное и дезинтоксикационное действие, обусловленное наличием в его структуре тиоловых (-SH) групп, кроме того, он способен легко преодолевать гематоэнцефалический барьер, что позволяет осуществлять нейротекцию в центральной нервной системе. Одновременно назначали препараты, обладающие выраженной нейротекторной и метаболической активностью (таблица).

Схема лечения марганцевой токсической энцефалопатии

| Препарат | Способ введения и дозировка |
|-------------------------|--|
| Эспа-липон | Внутривенно капельно по 600 мг 1 раз в день 10–15 дней |
| Церебролизин | Внутривенно капельно 10–20 мл 10–15 дней |
| Мексидол | Внутривенно струйно 2 мл на 16,0 мл изотонического раствора NaCl 10 дней |
| Милдронат | Внутривенно струйно 10 мл 10 дней |
| Альфа-токоферола ацетат | Внутримышечно 2 мл 10 дней |
| Неомидантан | Внутрь по 100 мг 1 раз в день длительно до наступления эффекта |
| Кальция гопантенат | Внутрь по 25 мг 3 раза в день до 3 мес |

После курса проведенной терапии у всех больных снизилась выраженность подкоркового синдрома, уменьшились постуральные проявления, улучшилась ходьба: она стала быстрее, реже возникали эпизоды застывания, уменьшились явления латеро-, ретро- и пропульсии, гипокинезии, больных перестали беспокоить явления утренней скованности. После однократного курса лечения один из трех больных, передвигавшихся с помощью костылей, смог передвигаться самостоятельно.

Выраженных улучшений речи не наблюдалось, однако у 4 больных она стала более громкой и быстрой. У 2 человек снизились интенсивность и частота тремора верхних и нижних конечностей, а у одного больного полностью исчез тремор головы. Улучшений со стороны пирамидной системы выявлено не было, что дает основание считать целесообразным добавление в представленную схему лечения антихолинэстеразных препаратов и витаминов группы В.

У 85% больных отмечалось уменьшение выраженности тревоги и депрессии, улучшились память и внимание.

Полученные результаты позволяют считать предложенную схему терапии патогенетически обоснованной и рекомендовать ее применение для лечения больных с явлениями марганцевой токсической энцефалопатии.

Проблема марганцевой энцефалопатии имеет не только медицинскую, но и социальную значимость, поскольку страдают люди подросткового и молодого возраста и даже после прекращения приема суррогатных наркотиков происходит прогрессирование инвалидности больных. Это диктует необходимость настороженности врачей всех специальностей, а особенно невропатологов, наркологов и психиатров, в отношении развития подкорковой симптоматики у лиц молодого возраста.

Литература

1. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Т. 1. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана.— М.: Медицина, 2001.— 365 с.
2. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина.— М.: МЕДпресс-информ, 2002.— 606 с.
3. Дифференциальная диагностика нервных болезней / Под ред. Г.А. Акимова, М.М. Одинака.— СПб: Гиппократ, 2000.— С. 523–524.
4. Волошина Н.П., Левченко И.Л., Богданова И.В. Злоупотребление эфедриноподобными психостимуляторами и применение препарата нимотоп для его коррекции // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.— 2004.— Т. 104, № 12.— С. 51–55.
5. Клинические проявления марганцевой токсической энцефалопатии / Н.В. Федорова, Л.М. Савченко, Т.Ф. Исмаилова и др. // Экстрапірамідні захворювання та вік: II Укр.симпозіум. К.: ІВЦ АЛКОН, 2004.— С. 67–68.

Поступила 14.10.2005

MANGANESE TOXIC ENCEPHALOPATHY: PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, TREATMENT

V.A. Yavorskaya, O.L. Pelekhova, A.V. Grebenuk, S.A. Krivchun

Summary

New literature data and the original experience of observation of the patients with manganese toxic encephalopathy are presented. A pathogenetically substantiated scheme of this disease treatment was suggested.