

Преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия в практике невролога: НОВЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ

Т.Е.Попова, Н.А.Шнайдер, М.М.Петрова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Дефиниция

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) относится к классу миелинопатий – дизиммунных заболеваний периферической нервной системы, сопровождающихся разрушением миелиновой оболочки нерва [1]. Распространенность ХВДП в Европе, Японии, Австралии и США составляет 0,8–9,0 на 100 тыс. населения [2, 3]. Частота встречаемости клинических форм ХВДП в Красноярском крае составляет 25,5 на 100 тыс. населения, в то время как распространенность более тяжелой моторной или моторно-сенсорной формы в России достигает 1–3 на 100 тыс. населения [4, 5]. К факторам риска по развитию ХВДП относят тяжелые климатогеографические условия, иммунодефицитные состояния, высокую распространенность вирусных инфекций, сахарный диабет [5–7]. По данным Е.А.Кантимировой, вклад вирусов семейства *Herpesviridae* у пациентов с преимущественно сенсорной ХВДП составляет около 80% [6]. В патогенезе ХВДП играют роль клеточные и гуморальные иммунные механизмы, опосредующие атаку неидентифицированных антигенов на миелин и/или шванновские клетки, со временем к процессу демиелинизации присоединяется вторичная аксональная дегенерация периферических нервов (ПН) [8–10].

Классификация ХВДП

Выделяют следующие клинические формы ХВДП: синдром Льюиса–Самнера (приобретенная мультифокальная демиелинизирующая сенсорно-моторная невропатия), преимущественно сенсорную ХВДП (ПСХВДП), приобретенную дистальную демиелинизирующую сенсорную невропатию, ХВДП с поражением центральной нервной системы [11–14]. Особый интерес представляет преимущественно сенсорная ХВДП в связи тем, что она часто недооценивается неврологами амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения и не лечится в связи с гетерогенными проявлениями (как клиническими, так и электрофизиологическими) и существующими ограничениями клинических, серологических и электрофизиологических диагностических критериев [15]. На долю преимущественно ПСХВДП приходится до 50% криптогенных полиневропатий [16]. Настороженность в отношении ПСХВДП неврологам необходимо проявлять при консультировании всех пациентов с признаками криптогенной (предположительно приобретенной) симметричной или асимметричной дистальной периферической полиневропатии, которая имеет прогрессирующее или ремиттирующее клиническое течение более 2 мес (8 нед), особенно если клинические признаки включают позитивные сенсорные симптомы, арефлексию без парезов или избирательное снижение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности на фоне имеющегося вторичного иммунодефицита [9, 15, 16].

Клиника

При ПСХВДП, обычно на начальных стадиях заболевания, субъективных жалоб пациенты активно не предъявляют. В то же время при диагностической настороженности невролога и углубленном опросе пациента возможно выявление жалоб на нечеткие парестезии на уровне дистальных отделов нижних конечностей, потливость, зябкость стоп, боли в икроножных мышцах и голеностопных суставах. Важным звеном клинического неврологического осмотра (исследования неврологического статуса) пациента является проведение полимодального исследования чувствительности: определение болевой чувствительности с помощью многоигльчатого неврологического валика, тактильной чувствительности с использованием монофиламента, температурной чувствительности с помощью Тип-терма, вибрационной чувствительности с помощью неградуированного или градуированного камертона (С-128 Гц). Важно обращать внимание на характер нарушений болевой чувствительности. Для рассматриваемого заболевания характерен полиневритический тип расстройств: так называемые симптомы «перчаток» и/или «носок», «гольф» в виде гиперестезии (повышения болевой чувствительности) или на поздних стадиях в виде гипестезии (снижения болевой чувствительности) на уровне дистальных отделов верхних и/или нижних конечностей [17, 18].

Важно помнить, что при ПСХВДП в патологический процесс вовлекаются толстые миелинизированные волокна Аβ-типа ПН конечностей, что проявляется снижением вибрационной чувствительности, а также тонкие слабо миелинизированные волокна, ответственные за температурную чувствительность, что приводит к изменению температурных порогов при воздействии холода и тепла, снижению или извращению температурной чувствительности [17]. Чувствительные нарушения при ПСХВДП чаще начинаются с дистальных отделов нижних конечностей. При этом нарушения вибрационной чувствительности часто преобладают над температурными и болевыми расстройствами, однако редко диагностируются неврологами первичного звена здравоохранения в связи с недостаточной комплаентностью специалистов в отношении использования камертона в повседневной клинической практике. Для отдельных пациентов характерна болевая холододовая дизестезия. Сенситивная атаксия разной степени выраженности обусловлена нарушением глубокой проприоцептивной чувствительности (суставно-мышечного чувства) [14, 18, 19]. В целом при ПСХВДП в разной степени страдают как поверхностные, так и глубокие виды чувствительности, включая вегетативные волокна ПН.

Классический подход к диагностике ПСХВДП

При диагностике ПСХВДП в неврологической практике проводятся электромиография (ЭМГ), биопсия нерва и исследование спинно-мозговой жидкости [3, 18, 20]. Предлагаются разные диагностические критерии, которые не всегда являются строго специфичными для ПСХВДП [21]. Так, к электрофизиологическим критериям относятся частичный блок проведения, замедление скорости проведения импульса, длительные дистальные моторные задержки. Задержка или исчезновение F-волн, дисперсия и расстояние обуславливают снижение амплитуды потенциала действия моторного ответа. Перечисленные признаки, выявляемые с помощью ЭМГ, характерны для демиелинизирующего процесса в целом. Кроме того, картина ЭМГ при ПСХВДП может иметь минимальные отклонения от нормы или требует дифференциации с аксональным повреждением при отсутствии в клинике моторных проявлений [16].

Биопсия нерва выявляет признаки демиелинизации и ремиелинизации (выявляется в 13–40% волокон), а также образование локальных «луковиц» (увеличение нерва в поперечном сечении за счет повторных оборотов и процессов пролиферации в шванновских клетках, окружающих аксоны, в результате повторных эпизодов демиелинизации и ремиелинизации) [16]. К дополнительным признакам относятся интерстициальный отек и эндоневральная воспалительная клеточная инфильтрация макрофагами и лимфоцитами [20]. Однако в связи с инвазивностью этого метода диагностики его применение в случае ПСХВДП на осмотре неврологом амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения не оправдано с экономической и клинической точки зрения.

При исследовании спинно-мозговой жидкости выявляется белково-клеточная диссоциация, при этом уровень белка может быть повышен в десятки раз [20], однако этот диагностический критерий наиболее типичен для классического моторного варианта ХВДП и наряду с биопсией нерва приемлем к использованию лишь в стационарных условиях.

Современными методами диагностики ХВДП являются анализ сыворотки крови и ликвора в сочетании с комплексной оценкой иммунологических показателей и определением антител к ганглиозидам [19], однако этот метод доступен лишь в специализированных неврологических центрах и научно-исследовательских институтах. Также в литературе обсуждается информативность ультразвукового исследования при ХВДП, которое позволяет выявить отек, нечеткость структуры, увеличение площади поперечного сечения нерва [22]. Ультразвуковой метод исследования ПН в последние 5–10 лет все шире применяется при патологии периферической нервной системы и, несомненно, представляет клинический интерес для практикующих неврологов. Однако ультразвуковые критерии нормы и поражения ПН при рассматриваемой патологии нуждаются в уточнении, как и их чувствительность и специфичность при ПСХВДП.

Следует отметить, что рассмотренные инвазивные методы (биопсия нерва и люмбальная пункция) неприменимы в амбулаторной неврологической практике и нецелесообразны для популяционного скрининга ПСХВДП, например, во время диспансерных осмотров прикрепленного населения. С другой стороны, в настоящее время не разработаны единые ЭМГ-критерии диагностики ПСХВДП в виду высокой вариабельности сенсорных ответов с дистальных отделов ПН у человека [16], что требует разработки и внедрения новых подходов к неврологическому осмотру и нейрофизиологической диагностике этого заболевания, актуальных для неврологов и врачей функциональной диагности-

ки амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения.

Новый подход к диагностике ПСХВДП

Чаще всего пациенты с ПСХВДП пропускаются неврологами первичного звена здравоохранения в первую очередь за счет того, что на начальных стадиях заболевания пациенты, как правило, не предъявляют субъективных жалоб активно. Важен углубленный опрос, во время которого неврологу необходимо делать акцент на выявление на момент текущего осмотра или в анамнезе парестезий на уровне дистальных отделов нижних конечностей, потливости, зябкости стоп, болей в икроножных мышцах (крампи) и голеностопных суставах. При сборе анамнеза особое внимание следует уделять наличию разных проявлений герпетической инфекции (кожный, лабиальный, генитальный герпес и т.д.), семейным случаям хронической герпесвирусной инфекции. Отсутствие указаний на герпетические проявления в прошлом не исключает наличие у пациента ПСХВДП, поэтому необходимо дополнительно провести иммуноферментный анализ крови на антитела класса М и G к вирусам семейства *Herpesviridae*, а также исследование иммунного статуса, включая Т-клеточное, гуморальное и фагоцитарное звенья иммунитета, консультацию клинического иммунолога. Наш многолетний опыт работы показывает, что для повышения качества первичной диагностики ПСХВДП обязательным условием является проведение полимодального исследования чувствительности [17].

Поскольку в дебюте ПСХВДП на первый план выступает снижение вибрационной чувствительности, перспективной и чувствительной инструментальной (нейрофизиологической) методикой функциональной диагностики, все шире применяющейся в амбулаторно-поликлинической практике (например, при диагностике диабетической полиневропатии), является компьютерная паллестезиометрия. Так, отечественный компьютерный «Вибротестер-МВН» ВТ-02-1 (Москва, Россия) был адаптирован группой красноярских ученых для диагностики диабетической полиневропатии и наследственной невропатии Шарко–Мари–Тута. Авторы показали, что нарушение вибрационной чувствительности выявляется при проведении компьютерной паллестезиометрии у пациентов с этими клиническими формами полиневропатии на высоких (250, 500 Гц) и низких (8, 16, 32 Гц) частотах вибрации уже на начальной стадии патологического процесса, когда пациент еще не предъявляет жалоб активно, а камертональная проба еще отрицательная (или ложноотрицательная) [17].

При ПСХВДП методика компьютерной паллестезиометрии впервые стала использоваться нами с 2013 г. Исследование вибрационной чувствительности при ПСХВДП проводится нами в широком спектре диапазона частот вибрации (8, 16, 32, 64, 128, 250 и 500 Гц), что позволяет дифференцировать степень тяжести поражения толстых миелинизированных волокон Аβ-типа ПН верхних и нижних конечностей, в том числе на ранних стадиях развития заболевания. Данная нейрофизиологическая методика используется нами в качестве скринингового метода, осуществляемого врачом функциональной диагностики или самим неврологом, и позволяет решить вопрос о диагностике ПСХВДП.

После подтверждения нарушений вибрационной чувствительности той или иной степени тяжести мы переходим к проведению компьютерной термосенсометрии, которая помогает оценить степень поражения тонких немиелинизированных и маломиелинизированных (С- и А-дельта) сенсорных нервных волокон ПН конечностей. Исследование проводится на новом отечественном компьютерном диагностическом оборудовании «Термосенсотестер», разработанном

фирмой «МБН» (Москва, Россия) в 2012 г. для оценки состояния температурной чувствительности с возможностью определения тепловой и холодовой чувствительности, болевых порогов на воздействие тепла и холода. В настоящее время оборудование проходит этап апробации у пациентов и показало высокую чувствительность при ПСХВДП [17], при этом отмечены преобладание болевой холодовой дизестезии и повышение порога болевой холодовой чувствительности, что существенно снижает качество жизни наблюдаемых пациентов.

У больных ПСХВДП с целью определения степени нарушения стабильности основной стойки (сенситивной атаксии), обусловленной вовлечением волокон глубокой проприоцептивной чувствительности (суставно-мышечного чувства) и других структур, участвующих в поддержании равновесия, в настоящее время нами широко применяется метод стабилотрии [5]. В частности, при рассматриваемой патологии нами проводится исследование функции равновесия на диагностико-реабилитационном комплексе «МБН» (Москва, Россия) с использованием пробы Ромберга по европейскому варианту установки стоп на платформу, включая проведение пробы с отключением контроля зрения пациента.

Для оценки степени вовлечения вегетативных волокон и *nervi vasorum* ПН нижних конечностей при ПСХВДП у пациентов с дистальным гипергидрозом и акроцианозом кистей и стоп нами включен в протокол исследования метод транскутанной оксиметрии, которую мы осуществляем на аппарате Radiometer TC 4 series (Копенгаген, Дания). Транскутанная оксиметрия позволяет определить состояние микроциркуляции по уровню трансдермального содержания кислорода в мягких тканях дистальных отделов нижних конечностей на уровне стоп, нижних, средних и верхних третей голени (ранее данная методика использовалась нами лишь для оценки риска развития синдрома диабетической стопы у пациентов с диабетической периферической полиневропатией). Транскутанная оксиметрия позволяет оценить наличие и степень выраженности вторичного ангиотрофоневротического синдрома у больных ПСХВДП [17].

Кроме рассмотренных новых нейрофизиологических методик, которые ранее не применялись в неврологической практике для диагностики ПСХВДП, нами традиционно используется стимуляционная ЭМГ, в ряде случаев (по показаниям) дополнительно проводятся транскраниальная магнитная стимуляция (моторные вызванные потенциалы) и соматосенсорные вызванные потенциалы.

В целом, учитывая высокую частоту встречаемости, патогенез и патофизиологию ПСХВДП, а также простоту, неинвазивность и доступность (в том числе финансовую) рассматриваемого отечественного диагностического оборудования для лечебно-профилактических учреждений нашей страны, возможность выполнения методик не только врачами функциональной диагностики, но и практикующими неврологами амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения, новый подход представляется перспективным для широкого внедрения с целью ранней диагностики ПСХВДП и осуществления диспансерного наблюдения больных. Кроме того, новый подход может быть полезен при проведении дифференциальной диагностики ПСХВДП с другими формами сенсорных периферических полиневропатий.

Заключение

Важность диагностической настороженности невролога амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения в отношении своевременного выявления ПСХВДП объясняется высокой частотой встречаемо-

сти рассматриваемой нозологии, особенно в регионах со сложными климато-географическими условиями, клинической гетерогенностью субъективной и объективной неврологической симптоматики, медленнопрогредиентным характером течения, высокой эффективностью терапии на ранних стадиях развития патологического процесса. Группу риска по ПСХВДП составляют пациенты с диммунными состояниями, в том числе с хроническими герпесвирусными инфекциями, сахарным диабетом. Предложенный новый подход к диагностике ПСХВДП используется нами при клиническом (неврологическом) и инструментальном (нейрофизиологическом) обследовании всех пациентов с впервые выявленной криптогенной периферической полиневропатией на амбулаторно-поликлиническом этапе (на базе неврологического центра университетской клиники), включая расширение диагностических возможностей современного отечественного диагностического нейрофизиологического оборудования. С нашей точки зрения, для невролога поликлиники наиболее перспективными и информативными при проведении диспансеризации и популяционного скрининга на ПСХВДП являются методы компьютерной паллестезиометрии и компьютерной термосенсометрии. В то же время для уточнения степеней тяжести заболевания и вовлеченности в патологический процесс разных волокон ПН конечностей важно включать в арсенал диагностических нейрофизиологических методик другие доступные методы, включая стимуляционную ЭМГ, стабилотрию, транскутанную оксиметрию, в контексте с клиническим неврологическим осмотром с использованием полимодального исследования поверхностных и глубоких видов чувствительности.

Предложенный нами новый подход к диагностике ПСХВДП может быть рекомендован для широкого внедрения на амбулаторно-поликлиническом этапе здравоохранения в клиническую практику неврологов, а также врачей функциональной диагностики (клинических нейрофизиологов).

Литература

1. Подчуфарова Е.В. Достижения в диагностике и лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и других иммунологически опосредованных невропатий. *Неврол. журн.* 2003; 4: 59–64.
2. Iijima M, Koike H, Hattori N et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1040.
3. Rajabally YA, Nicolas G, Piéret F et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1364.
4. Сутонова НА, Никитин С.С., Пиравов МА и др. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2007; 1: 40–4.
5. Шнайдер НА, Кантимирова Е.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика. *Сиб. мед. обозрение.* 2010; 61 (1): 12–6.
6. Шнайдер НА, Кантимирова Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика отдельных форм полиневропатий (на примере ЗАТО Железногорск Красноярского края). *Нервно-мышечные болезни.* 2011; 1: 34–40.
7. Fatehi F, Nafissi S, Basiri K et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2013; 18 (5): 438–41.
8. Huges RA, Allen D, Makowska A, Gregson NA. Pathogenesis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 30–46.
9. Huges RA, Bouche P, Cornblath DR et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006; 13: 326–32.

10. Stübgen J-P. Biological agents for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol Rev* 2013; 8 (1): 57–61.

11. Dalakas MC. Clinical trials in CIDP and chronic autoimmune inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 7 (Suppl.): 34–9.

12. Lewis R. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin* 2007; 25 (1): 71–87.

13. Mygland A, Monstad P. Chronic acquired demyelinating symmetric polyneuropathy classified by pattern of weakness. *Arch Neurol* 2003; 60: 260–4.

14. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR et al. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004; 63: 1662.

15. Левин О.С. Полиневропатии. М.: Мед. информ. агентство, 2006.

16. Chin RL, Latov N, Sander HW et al. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9 (3): 132–7.

17. Диагностика диабетической нейропатии: Монография. Под ред. НАШНайдер, ММПетровой. М.: Медица, 2014.

18. Hartung HP, Lehmann HC, Willson HG. Peripheral neuropathies: establishing common clinical research standards for CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011; 16 (Suppl.): 63–7.

19. Юсуф НД, Тимченко ОЛ, Морозова ЕА и др. Совершенствование алгоритма диагностики демиелинизирующих полиневропатий. *Лечащий врач*. 2009; 10: 31–5.

20. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Length-dependent weakness and electrophysiological signs of secondary axonal loss in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1036.

21. Bromberg MB. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2011; 43: 780–94.

22. Kerasnoudis A. The Role of neuromuscular ultrasound when diagnosing chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur Neurol Rev* 2013; 8 (1): 52–4.

23. Усачев ВИ, Доценко ВИ, Кононов АФ, Артемов ВГ. Новая методология стабиллометрической диагностики нарушения функции равновесия тела. *Вестн. оториноларингологии*. 2009; 3: 19–22.

24. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009; 39: 206.

25. Botez SA, Hermann DN. Sensory neuropathies, from symptoms to treatment. *Curr Opin Neurol* 2010; 23 (2): 502–8.

Боль при диабетической полиневропатии: диагностические и лечебные подходы

М.В. Чурюканов

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Пациенты с сахарным диабетом (СД) на протяжении заболевания могут страдать от ряда болевых синдромов, среди которых одним из наиболее распространенных и значимых является невропатический [1–3]. Боль обычно развивается с симптомами полиневропатии, но не является предиктором их эволюции, не зависит от тяжести полиневропатии и может существовать длительно [2]. Возросший в последние годы научный интерес к изучению болевых синдромов позволил практикующим врачам преодолеть ряд трудностей в ведении пациентов с невропатической болью (НБ) [2]. Появление скрининговых диагностических подходов, которые могут быть легко использованы в повседневной клинической практике, способствовало правильной оценке НБ вне зависимости от этиологии. Кроме того, были разработаны новые фармакологические препараты для лечения НБ, подтвердившие эффективность у пациентов с СД. Вместе с тем остается открытым вопрос о предикторах развития невропатического болевого синдрома при СД, использовании комплексного подхода в оценке и лечении боли.

Распространенность и факторы риска

Распространенность НБ у пациентов с дистальной диабетической полиневропатией (ДДП) составляет по разным оценкам 10–15% [4, 5]. В 1/2 случаев из них боль возникает вместе с симптомами полиневропатии [6, 7], которые, как правило, разнообразны, умеренной интенсивности, но ограничивающие трудоспособность. На протяжении заболевания у пациента может возникнуть целый ряд всевозможных жалоб, что порой вводит врачей в замешательство [8]. Уменьшение боли обычно наблюдается при регрессе сенсорных нарушений или восстановлении метаболического баланса. Тем не менее у большинства пациентов регресс боли чередуется с эпизодами ухудшения, в частичной зависимости от психологического и эмоционального состояния.

Результаты изучения факторов риска развития болевой ДДП зачастую носят противоречивый характер, однако возраст пациента и продолжительность диабета встречаются среди них наиболее часто [9]. M.Harris и соавт. показали, что артериальная гипертензия статистически значимо связана с болевой формой ДДП [10]. Высокий рост был отмечен как фактор риска полиневропатии вследствие поражения нервных волокон, в зависимости от их длины [11], однако в отличие от нарушения чувствительности рост пациента не оказался статистически значимым фактором возникновения боли [12].

Роль гипергликемии остается неясной в отношении болевой составляющей хронической сенсомоторной диабетической периферической полиневропатии [12]. Было показано, что болевая форма полиневропатии ассоциирована с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [13]. Около 10% пациентов с НТГ страдают от болевой полиневропатии [14]. С другой стороны, НТГ можно выявить у 30–55% пациентов с идиопатической сенсорной полиневропатией, особенно у тех, кто имеет жалобы на боль [15]. В исследовании C.Sumner и соавт. [13] 26 (36%) из 73 пациентов с идиопатической периферической полиневропатией имели НТГ и 15 (21%) имели СД; полиневропатия сопровождалась болевым синдромом у 77% с НТГ и 93% пациентов с СД. Тяжесть полиневропатии по нейрофизиологическим данным и плотность интраэпидермальных нервных волокон были меньше при НТГ, чем при СД. При этом также могут наблюдаться вегетативные расстройства, связанные с поражением тонких нервных волокон [16].

Причины развития

ДДП является наиболее частым проявлением поражения периферической нервной системы у больных СД и может быть болевой с или без сенсорного дефицита или безболевой и характеризоваться преимущественно расстройством чувствительности. Остается