

**Ю.В.Мозолевский**

# **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Практическое руководство

**Москва  
2019**

УДК 616.8-00  
ББК 56.12  
М74

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.  
Книга предназначена для медицинских работников.*

**Мозолевский, Юрий Васильевич.**

М74      Заболевания периферической нервной системы. Практическое руководство / Ю.В.Мозолевский. – Москва, 2019. – 432 с. : ил.  
ISBN 978-5-00030-724-3

УДК 616.8-00  
ББК 56.12

# СОДЕРЖАНИЕ

---

Сокращения .....	7
<b>ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ НЕРВА И ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ .....</b>	<b>10</b>
1.1. Клиническая анатомия периферической нервной системы .....	10
1.2. Общая клиническая характеристика невропатий (моновневропатии, множественные моновневропатии, полиневропатии) .....	15
1.3. Полиневропатии с поражением вегетативной нервной системы .....	23
1.4. Клинические формы полиневропатий .....	24
1.5. Острые и хронические сенсорные нейропатии ....	26
1.6. Болевые полиневропатии (совместно с А.Н.Бариновым) .....	31
1.7. Диагностика периферических невропатий (совместно с Л.Т.Ахмеджановой) .....	41
Литература .....	54
<b>ГЛАВА 2. ДИЗИММУННЫЕ НЕВРОПАТИИ .....</b>	<b>56</b>
2.1. Роль исследования аутоантител в патогенезе дизиммунных невропатий .....	56
2.2. Синдром Гийена–Барре и его клинические варианты .....	63
2.3. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия и ее варианты .....	82
2.4. Мультифокальная моторная невропатия .....	97
2.5. Паранеопластические полиневропатии .....	105
2.6. Лечение дизиммунных полиневропатий .....	115
Литература .....	126

<b>ГЛАВА 3. ДИАБЕТИЧЕСКИЕ НЕВРОПАТИИ</b> .....	127
3.1. Классификация диабетических невропатий .....	127
3.2. Диабетическая дистальная симметричная полиневропатия .....	130
3.3. Диабетические болевые полиневропатии .....	140
3.4. Диабетическая вегетативная невропатия .....	144
3.5. Фокальные и мультифокальные диабетические невропатии .....	150
3.6. Синдром диабетической стопы .....	155
3.7. Лечение диабетических невропатий .....	159
Литература .....	168
<b>ГЛАВА 4. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕВРОПАТИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ</b> .....	169
4.1. Периферические невропатии при болезнях печени ..	169
4.2. Уремическая полиневропатия .....	173
4.3. Периферические невропатии при гипотиреозе .....	177
4.4. Полиневропатии критических состояний .....	179
Литература .....	184
<b>ГЛАВА 5. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕВРОПАТИИ ПРИ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ВАСКУЛИТАХ</b> .....	186
5.1. Периферические невропатии при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системной склеродермии и синдроме Шегрена .....	186
5.2. Васкулитные невропатии при узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, синдроме Черджа–Строс, первичном ангиите периферической нервной системы .....	197
5.3. Периферические невропатии при саркоидозе .....	209
Литература .....	214
<b>ГЛАВА 6. ПАРАПРОТЕИНОМИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ</b> .....	215
6.1. Полиневропатия и моноклональная гаммапатия неопределенного значения .....	215
6.2. Полиневропатии при моноклональных гаммапатиях (IgM, IgG, IgA) .....	218

6.3. Полиневропатии при множественной миеломе .....	223
6.4. Синдром POEMS .....	225
6.5. Полиневропатия при первичном системном амилоидозе .....	236
6.6. Полиневропатии при макроглобулинемии Вальденстрема .....	238
6.7. Полиневропатия при криоглобулинемии .....	240
Литература .....	243
<b>ГЛАВА 7. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕВРОПАТИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ .....</b>	<b>244</b>
7.1. Невропатия при клещевом боррелиозе (болезни Лайма) .....	244
7.2. Невропатии при ВИЧ-инфекции .....	248
7.3. Дифтерийная полиневропатия .....	259
7.4. Невропатии при лепре .....	267
Литература .....	271
<b>ГЛАВА 8. ТОКСИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ .....</b>	<b>272</b>
8.1. Алкогольная полиневропатия .....	272
8.2. Невропатии, вызванные химиотерапией .....	277
Литература .....	288
<b>ГЛАВА 9. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ .....</b>	<b>289</b>
9.1. Порфирийная полиневропатия .....	289
9.2. Наследственные моторно-сенсорные полиневропатии (совместно с Л.Т.Ахмеджановой) .....	301
9.3. Наследственные сенсорные и вегетативные невропатии (1–5-й типы) .....	310
9.4. Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления .....	320
9.5. Болезнь Рефсума .....	323
9.6. X-сцепленная адреномиелоневропатия .....	325
9.7. Семейные амилоидные полиневропатии (I–IV типы) ...	330
9.8. Болезнь Фабри .....	338
9.9. Танжерская болезнь .....	344
Литература .....	346

<b>ГЛАВА 10. ПОРАЖЕНИЕ СПЛЕТЕНИЙ (ПЛЕЧЕВОГО И ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО) . . . . .</b>	<b>347</b>
10.1. Поражение плечевого сплетения и его нервов . . . . .	347
10.2. Синдром верхней апертуры грудной клетки . . . . .	354
10.3. Невралгическая амиотрофия плечевого пояса (идиопатическая и наследственная) . . . . .	357
10.4. Опухолевая и радиационная плечевая плексопатия . . . . .	365
10.5. Поражение пояснично-крестцового сплетения и его нервов . . . . .	368
10.6. Пояснично-крестцовая плексопатия (опухолевая, радиационная, ишемическая, травматическая, идиопатическая) . . . . .	374
Литература . . . . .	380
<b>ГЛАВА 11. ПОРАЖЕНИЕ НЕРВОВ КОНЕЧНОСТЕЙ (совместно с А.Н.Бариновым) . . . . .</b>	<b>381</b>
11.1. Диагностика мононевропатий . . . . .	381
11.2. Поражение срединного нерва . . . . .	385
11.3. Поражение локтевого нерва . . . . .	394
11.4. Поражение лучевого нерва . . . . .	402
11.5. Поражение бедренного нерва . . . . .	408
11.6. Поражение седалищного нерва . . . . .	412
11.7. Синдром грушевидной мышцы . . . . .	416
11.8. Поражение большеберцового нерва . . . . .	417
11.9. Поражение общего малоберцового нерва . . . . .	420
11.10. Экспертная оценка поражения сплетений и нервов конечностей . . . . .	424
Литература . . . . .	425

# ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ НЕРВА И ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

---

## 1.1. Клиническая анатомия периферической нервной системы

Периферическая нервная система (ПНС) включает задние и передние корешки, спинномозговые ганглии, сплетения и периферические нервы, черепно-мозговые нервы с ганглиями, лежащими за пределами ствола головного мозга, вегетативную нервную систему (вегетативные ганглии, пре- и постганглионарные волокна).

ПНС – понятие анатомическое и клиническое, данный термин отсутствует в отечественных и зарубежных руководствах по нейрофизиологии.

Периферический нерв покрыт тремя оболочками. Эпиневрий представляет собой рыхлую соединительную ткань, которая связывает пучки нервных волокон в единый ствол. Периневрий состоит из специализированных циркулярно расположенных клеток и покрывает всю ПНС от спинальных корешков до нервных окончаний. Периневрий выполняет функцию гематоневрального барьера, а между периневрием и эндоневрием функционирует барьер по избирательному переносу веществ и жидкостей. В клетках периневрия наблюдается высокий уровень аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата, которые обеспечивают энергией эти барьерные функции.

Эндоневрий состоит из шванновских клеток (около 90%), коллагеновых фибрилл и тучных клеток. Между клетками эндоневрия циркулирует жидкость, гомеостаз которой регулирует гематоэнцефалический (ГЭБ) и периневральный барьер. Тучные клетки принимают участие в аллергических реакциях и высвобождении гистамина. Количество тучных клеток увеличивается при различ-

ных патологиях периферических нервов, но особенно при нейрофиброматозе.

Благодаря свойствам соединительнотканых оболочек нерва и волнообразному ходу его волокон эластичность периферического нерва может увеличиваться на 20% по сравнению с исходной. Но у нервных корешков прочность на разрыв значительно меньше, чем у периферических нервов. Артерии, питающие периферический нерв, образуют богатую сеть анастомозов (эпиневральную сеть) и формируют также эндоневральное сосудистое сплетение. Подобное распределение сосудов обуславливает относительную устойчивость нерва к ишемии. При заболевании крупных сосудов симптомы ишемической невропатии развиваются редко и выражены минимально, хотя в эксперименте у кошки была воспроизведена ишемическая невропатия седалищного нерва после перевязки аорты и бедренной артерии. Однако при васкулитах, поражающих мелкие сосуды, могут наблюдаться тяжелые ишемические невропатии. Венозная патология ПНС не описана.

В ПНС шванновские клетки встречаются повсеместно, покрывая все аксоны (миелинизированные и немиелинизированные) от зоны входа и выхода корешков до концевых окончаний аксона. Все шванновские клетки в нормальном нерве связаны с аксоном. Сигнал о производстве миелина поступает к шванновской клетке, вероятнее всего от аксона. Этот процесс у человека начинается с 15-й недели внутриутробного развития и продолжается до подросткового возраста (Мументалер М. и др., 2013).

Разграничение между шванновскими клетками на миелинизированном волокне называется перехватом Ранвье. На перехвате Ранвье миелиновая пластинка прикрепляется к аксону. Чем больше диаметр аксона, тем толще так называемый миелиновый футляр, который его укутывает, и чем длиннее аксон, тем больше расстояние между перехватами Ранвье.

Миелин ПНС содержит различные белки:  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$  и другие, назначение которых пока неизвестно. Белок  $P_1$  имеет сходные строение и свойства с белками миелина ЦНС, а другие белки специфичны только для миелина ПНС. Аксон содержит эндоплазматический ретикулум и митохондрии, многочисленные нейротрубочки и нейрофиламенты.

При воздействии на ПНС разнообразных патологических факторов она реагирует на них формированием определенных морфологических изменений:



- сегментарная демиелинизация (миелинопатия);
- дегенерация и атрофия аксона (аксонопатия);
- валлеровская дегенерация;
- первичное поражение тел нервных клеток (нейронопатия).

**Сегментарная демиелинизация** подразумевает первичную деструкцию миелиновой оболочки при интактном аксоне. Исключением является вторичная демиелинизация при дегенерации аксона. Сегментарная демиелинизация наблюдается при поражении миелиновой оболочки и шванновских клеток. Патологический процесс начинается с расширения перехватов Ранвье, набухания шванновских клеток, отслоения внутренней миелиновой пластинки от аксона и ее разрушения. Через несколько дней после начала распада миелина появляются макрофаги и начинается фагоцитоз обломков миелина. На фоне демиелинизации шванновские клетки также пролиферируют, и через несколько дней начинается ремиелинизация. Но новая миелиновая оболочка всегда тоньше и содержит меньшее количество слоев миелина, чем первоначальная миелиновая оболочка. Процесс повторной демиелинизации и активной ремиелинизации характеризуется образованием так называемых луковичных головок (*onion bulbs*), что может привести к гипертрофической невропатии. Подтверждением данных морфологических изменений является нарушение электрической проводимости по нерву: в несколько раз увеличиваются латентные периоды в перехватах Ранвье, что может привести к частичному или полному блоку проводимости вследствие суммации латентных периодов, расположенных между проксимальным и дистальным участком нерва. Мышца при этом не денервируется, в ней наблюдается мышечная утомляемость и слабость, но атрофии нет. После начала ремиелинизации может быстро наступить улучшение с возможным полным выздоровлением, как, например, при дифтерийной полиневропатии и острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии (ОВДП).

Сегментарная демиелинизация ранее была детально изучена в эксперименте с применением дифтерийного токсина, эти опыты считаются классическими. Было обнаружено, что если через несколько минут после введения токсина ввести дифтерийный анатоксин, то это предупреждает развитие невропатии. Но если анатоксин вводили через 1 ч или более, подобного действия не наблюдалось. Данные опыты убедительно свидетельствуют о том, что поздние неврологические осложнения дифтерии обусловлены не токсическими, а иммунологическими причинами.

**Аксональная дегенерация** (dying-back-невропатия) обусловлена нарушением метаболизма во всем нейроне с преимущественным замедлением быстрого аксоплазматического тока, поражением самых длинных и крупных волокон.

Дегенерация дистальной части аксона считается типичной, поэтому появление сенсорных симптомов в стопах в дебюте заболевания считается основным признаком аксонопатии. Одновременно с аксоном разрушается и миелиновая оболочка, но вторичная демиелинизация может возникать и проксимальнее места пораженного аксона. Электрическая проводимость по нерву немного снижена или нормальна. Но денервация мышцы наступает рано, и развивается ее атрофия. Аксон медленно регенерирует, реиннервация распространяется на денервированные периферические структуры и наступает улучшение. Но в зависимости от природы невропатии (при острых и хронических метаболических, токсических невропатиях) выздоровление чаще бывает частичным.

Клинико-лабораторные показатели демиелинизирующей и аксональной невропатии суммированы в таблице 1.1. Деление невропатий на миелино- и аксонопатии базируется на анатомо-физиологических представлениях о функционировании ПНС.

Однако в клинической практике перечисленные клинико-лабораторные признаки имеют относительное значение. Периферический нерв в силу анатомического строения и патофизиологии реагирует на различные патологические процессы определенным, ограниченным типом ответов.

**Валлеровская дегенерация** наступает после поперечного разреза аксона, и ниже места повреждения начинается прогрессирующий распад аксона и миелиновой оболочки. Классическая нейроморфология в условиях эксперимента детально изучила валлеровское перерождение. Тонкие миелинизированные волокна начинают дегенерировать после травмы нерва через 25 ч, толстые – через 45 ч. В дальнейшем скорость перерождения для тонких волокон составляет 250 мм/сут., для толстых – 46 мм/сут. Ниже места повреждения нерва через 3–4 дня снижается скорость проведения по нерву, а из-за поражения аксона в мышце начинает развиваться дегенеративная атрофия. После перерыва нерва начинается пролиферация шванновских клеток, они увеличиваются в количестве и достигают максимума через 20–30 сут. Оболочки нерва и сам нерв атрофируются. Выше места повреждения нерва в проксимальном отрезке и в теле

Таблица 1.1. Основные клинико-лабораторные показатели невропатий

Признаки	Демиелинизирующие невропатии	Аксональные невропатии
Начало	Острое, подострое, исподволь	Постепенное, исподволь
Распределение симптоматики	Вовлечение проксимальных и дистальных отделов	Преимущественное вовлечение дистальных отделов ног
Сухожильные рефлексы	Снижаются рано или выпадают	Выпадают ахилловы рефлексы, остальные сохранены
Нарушение болевой и температурной чувствительности	Легкое	Умеренное или выраженное
Нарушение глубокой чувствительности	Выраженное или умеренное	Наблюдается редко
Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ)	Повышен белок	Норма
Данные электронейромиографии (ЭНМГ), электромиографии	Снижение скорости распространения возбуждения (СРВ), повышение дистальной латенции, блок проведения возбуждения (БПВ), изменение F-волны. Позднее развитие денервации мышц	Снижение М-ответа, отсутствие признаков демиелинизации. Раннее развитие денервации мышц
Выздоровление	В течение 6–10 нед. Резидуальный дефект минимальный	В течение нескольких месяцев и даже лет. Резидуальный дефект обычен

нейрона происходят те же изменения, что и в дистальном отделе, их обозначают как ретроградную дегенерацию.

При валлеровской дегенерации дистальная культя нерва атрофируется, а регенерация начинается в аксонах проксимального участка. Регенерация будет успешной, если аксоны достигнут дистальной культы. Достигнув дистальной культы, аксоны внедряются в Бюнгнеровы ленты, которые являются направляющими футлярами для регенерирующих волокон, скорость аксональной регенерации – от 1 до 5 мм/сут.; чем дистальнее произошла травма нерва, тем лучше будет прогноз реиннервации. Скорость регенерации зависит от диаметра аксона, типа нервного волокна, его кровоснабжения и возраста

пациента (Мументалер М. и др., 2013). В ходе процесса реиннервации часть аксонов достигает нормальной величины, а миелиновая оболочка всегда будет тоньше, между перехватами Ранвье расстояние увеличивается, и поэтому скорость проведения возбуждения по регенерированным нервным волокнам снижается. Сенсорно-моторные нарушения после реиннервации нерва полностью никогда не восстанавливаются.

Валлеровская дегенерация при тяжелых нетравматических заболеваниях ПНС формируется лишь в дистальных отделах аксона.

Термин *нейронопатия* означает первичное поражение тела нервной клетки. Зона, окружающая тело нервной клетки (перикарион), является главным источником метаболизма нейрона. В этой зоне синтезируются белки и другие необходимые компоненты клеточного метаболизма, которые аксоплазматическим током переносятся от тела клетки к аксональным окончаниям. Скорость аксоплазматического тока находится в прямой зависимости от температуры окружающей среды, содержания АТФ и ионов кальция. Поражение тела двигательной клетки в переднем роге спинного мозга приводит к развитию моторной нейронопатии (полиомиелит, боковой амиотрофический склероз [БАС], спинальная амиотрофия). При поражении тела чувствительной клетки в спинальном ганглии заднего корешка развивается сенсорная нейронопатия (наследственная и паранеопластическая сенсорная нейронопатия, опоясывающий герпес и др.). Для сенсорной нейронопатии характерна дегенерация клеток ганглия, проксимальных отделов заднего корешка и задних столбов спинного мозга.

При различных патологических процессах часто поражается тело вегетативной клетки и развивается вегетативная нейронопатия. При нейронопатиях наблюдается дисфункция аксона, поэтому их отнесли к аксональным заболеваниям.

## **1.2. Общая клиническая характеристика невропатий (моновневропатии, множественные моновневропатии, полиневропатии)**

Нервные волокна, составляющие периферический нерв, имеют различный диаметр. Все двигательные нервы состоят из толстых миелинизированных волокон. Проприоцептивная и вибрационная чувствительность также проводится по толстым миелинизирован-

### 1.3. Полиневропатии с поражением вегетативной нервной системы

Периферическая вегетативная нервная система часто поражается при острых, хронических и наследственных полиневропатиях. Изолированная вегетативная невропатия встречается очень редко, но вегетативные нарушения чаще всего являются частью клинической картины многих полиневропатий. При некоторых полиневропатиях дисфункция вегетативной нервной системы является ведущей в клинической картине заболевания, в частности:

- диабетическая полиневропатия;
- идиопатическая вегетативная невропатия;
- амилоидная полиневропатия;
- НСВН;
- СГБ;
- болезнь Фабри;
- болезнь Танжера;
- ВИЧ-индуцированные невропатии;
- токсические и лекарственные невропатии;
- дифтерийная полиневропатия;
- невропатия при лепре.

Наиболее часто вегетативные нарушения ассоциируются с различными сенсорными симптомами и болевыми ощущениями.

Более подробно спектр вегетативных нарушений при некоторых полиневропатиях приведен в таблице 1.4.

Из таблицы 1.4 видно, что различные по своей природе полиневропатии сопровождаются вегетативными нарушениями, которые обусловлены поражением периферической вегетативной нервной

Таблица 1.4. Характер вегетативных нарушений при полиневропатиях

Диагноз	Распространение и системные вовлечения	Симптомы
Диабетическая полиневропатия	Генерализованное. Адренергические и холинергические нарушения	ОГ, ангидроз, фиксированный пульс, гипомобильность ЖКТ
Наследственная и приобретенная амилоидная полиневропатия	Генерализованное. Адренергические и холинергические нарушения	ОГ, ангидроз, снижение массы тела, фиксированный пульс, гипомобильность ЖКТ

Таблица 1.4 (окончание)

Диагноз	Распространение и системные вовлечения	Симптомы
Порфирийная полиневропатия	Адренергическая гиперактивность	Артериальная гипертензия, тахикардия, пилоэрекция, ОГ, гипомобильность ЖКТ, задержка мочи
СГБ	Холинергические нарушения, адренергическая гиперактивность	Ангидроз, тахикардия, артериальная гипо-/гипертензия
НСВН (I, III типы)	Симпатическая холинергичность, симпатическая гиперактивность	Дистальный ангидроз, алакрия, артериальная гипо-/гипертензия, гипергидроз
Острая паранеопластическая невропатия	Генерализованное. Адренергические и холинергические нарушения	ОГ, ангидроз, фиксированный пульс
Идиопатическая вегетативная невропатия	Медленное прогрессирующее. Адренергические и холинергические нарушения	ОГ, ангидроз, фиксированный пульс, фиксированные зрачки
Полиневропатия при СШ	Холинергические нарушения	Сухость во рту, ангидроз, фиксированные зрачки
Лекарственные* и токсические** полиневропатии	Генерализованное. Адренергические и холинергические нарушения	ОГ, гипомобильность ЖКТ, задержка мочи

ОГ – ортостатическая гипотензия.

\* Винкристин, таксол, цисплатин, амиодарон.

\*\* Вакор, таллий, акриламид, органические растворители и др.

системы в сочетании с генерализованной адренергической и холинергической дисфункцией. Электрофизиологическое исследование данных полиневропатий обнаруживает их аксональный, демиелинизирующий или смешанный характер.

## 1.4. Клинические формы полиневропатий

Клинические формы полиневропатий приведены в таблице 1.5.

В таблице 1.5 показано, что этиология полиневропатий исключительно гетерогенна, но ПНС в силу анатомических и патофизиологических особенностей отвечает на патологический процесс ограниченным числом реакций. Поэтому различные этиологические причины вызывают одинаковые клинические симптомы. С другой стороны, при одном заболевании наблюдаются различные клиниче-

Таблица 1.5. Клинические формы полиневропатий

	Преимущественно моторные	Преимущественно сенсорные	Смешанные
Демиелинизирующие	СГБ (ОВДП). Подострая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия. ХВДП. Наследственная моторно-сенсорная полиневропатия (НМСН) I типа. Мультифокальная моторная невропатия (ММН). Синдром нижнего моторного нейрона с анти-GM1-антителами. ННСПС	Синдром Миллера Фишера (СМФ). ХВДП (редко). Парапротеинемическая невропатия (MGUS). Семейная амилоидная полиневропатия. Болезнь Лайма. Лепра	СГБ. Подострая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия. НМСН I типа. ХВДП. Парапротеинемическая полиневропатия
Аксональные	Диабетическая амиотрофия. Порфириная невропатия. НМСН II типа. Токсические полиневропатии (тяжелые металлы; дансон, винкристин)	Острые болевые диабетические полиневропатии. Подострая сенсорная невропатия. НСВН I типа. Болезнь Рефсума. Полиневропатия при гипотиреозе. Первичный билиарный цирроз печени. Дефицит витаминов (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , E). Токсические полиневропатии (дисульфирам, изониазид, метронидазол, таксол и др.). Хроническая идиопатическая аксональная полиневропатия	Полиневропатия критических состояний. Васкулитные невропатии. НМСН II типа. Болезнь Танжера. Болезнь Рефсума. Паранеопластическая невропатия. Невропатия при саркоидозе. Токсические полиневропатии (таллий, мышьяк; амиодарон, колхицин, литий, фенитоин, сурамин). Хроническая идиопатическая аксональная полиневропатия

ские синдромы поражения ПНС (например, при СД, ВИЧ-инфекции, васкулитах). Отсутствует корреляция между этиологией заболевания и клинической картиной. Относительная корреляция наблюдается между патофизиологической манифестацией и клиническими симптомами. У большинства полиневропатий нет хорошей корреляции между этиологией, клинической картиной и данными электрофизиологического обследования. Нет принципиальных различий в данных

ЭНМГ-исследования при метаболических, воспалительных и токсических полиневропатиях.

Указанные особенности делают точную диагностику полиневропатий трудной.

### 1.5. Острые и хронические сенсорные нейронопатии

Сенсорные невропатии наблюдаются при поражении больших нервных волокон, тонких волокон и клеток ганглиев задних спинномозговых корешков. Большинство сенсорных невропатий являются аксонопатиями. Сенсорная нейронопатия связана с диффузным поражением клеток спинномозговых ганглиев (полиганглионевропатия). Патология спинномозговых ганглиев имеет различную природу, но наиболее часто предполагается иммунообусловленный патологический процесс.

В настоящее время различают следующие формы сенсорной нейронопатии:

- острая сенсорная нейронопатия;
- острая вегетативная и сенсорная нейронопатия;
- хроническая сенсорная нейронопатия;
- идиопатическая хроническая сенсорная нейронопатия;
- паранеопластическая сенсорная нейронопатия;
- сенсорная нейронопатия при СШ;
- токсическая сенсорная нейронопатия (при интоксикации цисплатином и другими цитостатиками);
- сенсорная нейронопатия, связанная с дефицитом витамина Е.

Сенсорные нейронопатии могут протекать остро или хронически (Sobue J., 1998).

**Острая сенсорная нейронопатия.** Заболевание впервые описали Serman и соавт. (1980) у 3 больных, которые имели предшествующую лихорадку и лечились пенициллином или его дериватами (цит. по: Sobue J., 1998). Причина лихорадочного состояния осталась неизвестной, но у больных в сыворотке крови обнаружили повышенные титра антител к вирусу Эпштейна–Барр.

Пациенты внезапно начинали жаловаться на боль и онемение во всем теле (лицо, туловище, конечности). Сенсорные нарушения быстро прогрессировали и достигали максимума через 1 нед. Страдали все виды чувствительности, с преимущественным поражением проприоцептивной. Развивалась сенситивная атаксия – основной



симптом заболевания. Острая потеря всех сенсорных модальностей с развитием сенситивной атаксии, генерализованная арефлексия, сохранение мышечной силы, вегетативные нарушения, белково-клеточная диссоциация в ЦСЖ – характерные симптомы болезни. Электрофизиологическое обследование выявляло четкие признаки сенсорной аксонопатии при полном сохранении функции двигательных волокон.

Симптомы вегетативной дисфункции наблюдались клинически или выявлялись при обследовании. При соматическом обследовании у больных не были обнаружены рак и аутоиммунные заболевания.

Анализ клинико-лабораторных симптомов вызывал подозрение на первичное поражение нейронов спинальных ганглиев. Авторы предполагали, что в силу нарушения ГЭБ иммунные агенты проникали в клетки ганглиев задних корешков и вследствие иммунного ганглионейронита развивался генерализованный сенсорный дефицит.

Больные имели плохой ответ на проводимую терапию, а симптомы сенсорной атаксии наблюдались у них в течение 5 последующих лет. Природа острой сенсорной нейронопатии остается до конца не выясненной, а секционные исследования при чистой нейронопатии не проводились (Sobue J., 1998).

Windebank и соавт. (1990) описали 42 случая сенсорной невропатии, которые соответствовали критериям острой сенсорной нейронопатии, но при нормальном составе ЦСЖ (цит. по: Sobue J., 1998).

***Острая вегетативная и сенсорная невропатия.*** Colan и соавт. (1980) описали случаи ассоциации острых тяжелых вегетативных и сенсорных нарушений. Заболевание характеризовалось диффузной ганглионевропатией с выраженной дисфункцией вегетативной и сенсорной нервной системы. Моторных нарушений не наблюдалось. В ЦСЖ – белково-клеточная диссоциация. Ганглионевропатия приводила к вторичной дегенерации задних столбов спинного мозга, что подтверждалось при магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника в T2-режиме на всех уровнях (цит. по: Sobue J., 1998).

Клинические симптомы острой вегетативной и сенсорной нейронопатии подтверждались на аутопсии потерей миелиновых волокон в задних столбах спинного мозга и задних корешках, атрофией клеток в симпатических ганглиях грудной и брюшной полости, в сплетениях Ауэрбаха. В ганглиях отмечена небольшая клеточная инфильтрация.

Биопсия сурального нерва показала тяжелое поражение больших и малых миелиновых и безмиелиновых волокон с небольшой инвазией воспалительных клеток. В ПНС – поражение сенсорных нейронов и их аксонов. Передние рога спинного мозга и двигательные волокна – интактны.

Авторы предполагали дизиммунный патогенез описанных неврологических нарушений.

Пациентам проводили иммуносупрессивное лечение (глюкокортикостероиды, плазмаферез), но эффективность его оценить не удалось. У части пациентов функция вегетативной нервной системы восстанавливалась в течение 1 года после лечения, а сенсорный дефицит в виде сенсорной атаксии сохранялся длительно.

Острые вегетативные и сенсорные невропатии нуждаются в проведении дифференциальной диагностики с сенсорным вариантом СГБ, паранеопластической полиневропатией, НСВН, токсической невропатией (при лечении цисплатином и другими цитостатиками), СШ и острой пандизавтономией.

***Хроническая сенсорная нейронопатия.*** Данное заболевание является дизиммунным, связано с первичным поражением ганглиев задних спинномозговых корешков и не ассоциируется с раком. При этом заболевании клиническое, электрофизиологическое и морфологическое исследования не обнаруживают признаков поражения двигательных волокон нерва. Заболевание часто ассоциируется с СШ, а при его отсутствии обозначается как *идиопатическая хроническая сенсорная нейронопатия*.

Дебют заболевания может быть острым или хроническим. Первым симптомом болезни являются парестезии, которые возникают в пальцах одной, затем другой стопы или в лице. Затем парестезии распространяются на конечности и туловище. Сенсорные нарушения асимметричны и мультифокальны, напоминают множественную мононевропатию или могут быть похожи на «мигрирующую сенсорную невропатию», описанную Р.Вартенбергом (1958) (цит. по: Sobue J., 1998). Парестезии на лице обычно локализуются в зоне конечных ветвей тройничного нерва, т.е. на середине лица. В области туловища парестезии имеют асимметричный или сегментарный характер, иногда локализуются на передней брюшной стенке. Проприоцептивная чувствительность нарушается в дистальных и проксимальных отделах конечностей. В пальцах кистей наблюдается псевдоатетоз. Постоянно выражена сенсорная атаксия, инвалидизи-

рующая больного. Походка атактическая. Координаторные пробы в конечностях нарушены, проба Ромберга четко положительная. Глубокие рефлексы на конечностях выпадают рано. Синдром кра-ниальной невропатии включает поражение V, VIII и IX нервов. Для клинической картины характерны вегетативные нарушения: колебание артериального давления (АД), ортостатическая гипотензия, сегментарный анhidроз, феномен Рейно и зрачок Эйди. Вегетативная патология чаще ассоциируется с СШ, чем с идиопатической формой заболевания. СШ наблюдается у 80–90% женщин среднего и старшего возраста с наличием «сухого» синдрома и частым выявлением у них в сыворотке крови поли- или моноклонального глобулина и положительных антинейрональных антител (часто SS-A и редко SS-B). Антинейрональные антитела при СШ без невропатии отсутствуют.

**Идиопатическая хроническая сенсорная нейропатия.** Клиническая, электрофизиологическая и морфологическая картина идиопатической хронической сенсорной нейропатии идентична хронической сенсорной нейропатии с СШ. Но мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, вегетативная патология встречается реже, менее выражена и протекает мягче. Состав ЦСЖ не изменен. В сыворотке крови почти у всех повышен  $\gamma$ -глобулин, IgАк, IgMк, IgG и IgA. При обеих формах сенсорной нейропатии при МРТ в T2-режиме обнаруживается высокоинтенсивный сигнал в области задних столбов спинного мозга на шейном, грудном и поясничном уровне (Sobue J., 1998).

При аутопсии наблюдают лимфоцитарную инфильтрацию клеток спинномозговых ганглиев и их аксонов, атрофию миелинизированных волокон в задних столбах спинного мозга, атрофию сенсорных волокон в нерве. В эпинеуральных сосудах – периваскулярная инфильтрация и признаки хронической некротической ангиопатии. В суральном нерве – потеря больших и малых миелинизированных и немиелинизированных волокон, инвазия воспалительными клетками была незначительной. Висцеральные органы были инфильтрированы лимфоцитами, но клинические симптомы поражения органов возникали редко (Sobue J., 1998).

При всех формах сенсорной нейропатии наиболее выраженным симптомом является сенсорная атаксия. Для ее оценки используется шкала атаксии, предложенная E.Nobile-Orazio и соавт. (1988) (цит. по: Scadding J.W., 2006) (табл. 1.6).

Таблица 1.6. **Шкала атаксии** (Nobile-Orazio E. et al., 1988)

Симптом	Баллы
Пациент нормально стоит на одной ноге с закрытыми глазами	0
Нормально стоит (ходит) с закрытыми глазами	1
Немного пошатывается при стоянии и ходьбе с закрытыми глазами, но с открытыми глазами функции в норме	2
Пошатывается при стоянии и ходьбе с открытыми глазами	3
Стоит и идет на широкой базе с открытыми глазами	4
Не может стоять и идти без поддержки	5

Если у пациента наблюдается сенсорная нейропатия прогрессирующего характера, у врача должно возникнуть подозрение на инфильтрацию клеток спинномозговых ганглиев при карциноматозе, дефиците витамина Е и интоксикацию цисплатином.

Дифференциальная диагностика основных форм сенсорных нейропатий приведена в таблице 1.7.

Таблица 1.7. **Дифференциальная диагностика сенсорных нейропатий**

Признаки	Паранеопластическая сенсорная нейропатия	Идиопатическая сенсорная нейропатия	Хроническая сенсорная нейропатия с СШ
М:Ж	1:3	0,5:1	1:5
Течение	Подострое	Острое/хроническое	Острое/хроническое
Потеря чувствительности	Тотальная	Кинестетическая	Кинестетическая
Аутоантитела	Анти-Ну (ANNA-1)	Нет	Нуклеарные антитела (SS-A, SS-B)
ЦСЖ	Уровень белка повышен	Норма	Норма
Другие	Нарушение моторики, энцефаломиелит	Нет	«Сухой» синдром
Системные болезни	Мелкоклеточный рак легкого	Нет	Поражение экзокринных желез

ANNA-1 – антинейрональные ядерные антитела 1-го типа.

## 1.6. Болевые полиневропатии

Почти при всех поражениях ПНС наблюдаются болевые ощущения различной степени выраженности, а болевая полиневропатия (БП) является частой формой невропатической боли. Невропатическая боль в настоящее время интенсивно изучается и обсуждается, но ее патофизиологические механизмы до сих пор остаются предположительными. Невропатическая боль развивается при повреждении или дисфункции ПНС и/или ЦНС. Клинические проявления невропатической боли характеризуются спонтанной (стимулнезависимой) болью и вызванной (стимулзависимой) – дизестезией, аллодинией и гипералгезией. Спонтанная боль может быть пароксизмальной или постоянной и продолжительной; делится на два вида – симпатически независимую и симпатически поддерживаемую. Симпатически независимая боль связана с активацией ноцицептивных С-волокон вследствие повреждения периферических терминалей нерва. Симпатически независимая боль, как правило, имеет стреляющий, ланцинирующий характер и положительно отвечает на местную блокаду анестетиком поврежденного периферического нерва или пораженного участка кожи. Симпатически поддерживаемая спонтанная боль сочетается с изменением кровотока, нарушением терморегуляции и потоотделения, двигательными расстройствами и трофическими изменениями кожи и ее придатков. Появление симпатически обусловленной боли связывают с двумя механизмами: 1) после повреждения нерва на мембранах С-волокон начинают появляться  $\alpha$ -адренорецепторы (которых в норме на этих рецепторах нет), чувствительные к катехоламинам, выделяющимся из симпатических волокон; 2) повреждение нерва вызывает прорастание симпатических волокон в узел заднего корешка, где они в виде «корзиночек» оплетают тела чувствительных клеток и провоцируют их сенсорную активность (Scadding J.W., 2006). Симпатически поддерживаемая боль имеет, как правило, жгучий характер и положительно реагирует на региональную блокаду симпатической нервной системы.

Невропатическая боль обычно проявляется сенсорными позитивными и негативными симптомами, а также вегетативными нарушениями в зоне боли: к позитивным симптомам относят спонтанную, стимулзависимую боль, которая проявляется аллодинией, гипералгезией и гиперпатией; к негативным – снижение температурной, вибрационной и глубокой чувствительности, вегетативную дисфункцию

(нарушения потоотделения, роста волос и ногтей, судомоторные и вазомоторные изменения).

Гипералгезия является важным компонентом невропатической боли. По локализации различают первичную и вторичную гипералгезию. Первичная гипералгезия формируется в зоне поврежденного нерва или в зоне тканевого повреждения. Ее развитие связано со снижением порога возбуждения в периферических терминалях и называется в литературе первичной сенситизацией. Вторичная гипералгезия имеет более широкое распространение и обусловлена сенсорной афферентной стимуляцией нейронов заднего рога спинного мозга. Сенситизация нейронов заднего рога спинного мозга приводит к снижению болевого порога и развитию аллодинии. Развивается дисфункция центральных отделов ноцицептивной системы, связанная с вторичной гипералгезией и аллодинией, которая называется в литературе термином *центральная сенситизация*. В ее основе лежит стойкая деполяризация мембран. Центральная сенситизация характеризуется появлением вторичной гипералгезии, усилением ответа на надпороговые раздражения. Это приводит к распространению боли за пределы иннервации пораженного нерва, т.е. это не психогенное нарушение, а клинический симптом центральной сенситизации (Баринов А., Яхно Н., 2007; Scadding J.W., 2006).

Симптомы невропатической боли и их возможный патофизиологический механизм представлены в таблице 1.8.

В настоящее время предполагается гипотетическая связь некоторых симптомов невропатической боли и предполагаемых механизмов их возникновения:

- длительная жгучая боль возникает при нарушении центрального тормозного контроля, центральной сенситизации, эктопических разрядах;
- стреляющая, пронзающая боль обусловлена эктопическими разрядами;
- парестезия или дизестезия обусловлены эктопическими разрядами, центральной сенситизацией;
- гипералгезия вызывается первичной и центральной сенситизацией, обусловленной усилением ноцицептивной афферентации;
- механическая аллодиния наблюдается при нарушении центрального торможения, центральной сенситизации, сенситизации ноцицепторов.

Таблица 1.8. Клинические симптомы и механизмы возникновения невропатической боли (Баринов А.Н. и др., 2005)

Боль/стимул	Вовлеченные афферентные волокна	Механизм
Постоянная боль	Ноцицепторы, А $\delta$ и С	Эктопическая активность в периферическом аксоне и спинномозговом ганглии
Деафферентационная боль	Нет	Дизингибирование нейронов заднего рога
Статическая гипералгезия	С	Сенситизация ноцицепторов С-волокон
Динамическая гипералгезия, аллодиния	А $\beta$	Центральная сенситизация, инициированная ноцицептором на входе
Гипералгезия на укол	А $\delta$	Центральная сенситизация, инициированная, но не поддерживаемая ноцицептором на входе
Холодовая гипералгезия	Холод-чувствительные С	Центральное дизингибирование и, возможно, периферическая сенситизация
Тепловая гипералгезия	С	Сенситизация ноцицепторов
Гиперпатия	А $\beta$ или С	Центральная сенситизация
Катехоламин/симпатически обусловленная боль	А $\beta$ , А $\delta$	Периферическая сенситизация вследствие экспрессии $\alpha$ -адренергических рецепторов

Обследование пациентов с БП включает: общий анализ крови, мочи; исследование функции печени и почек; ревматологические пробы и определение иммуноглобулинов, антинеуральных антител, электрофорез белков сыворотки; ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и рентгенографию грудной клетки; определение уровня глюкозы, витаминов, гормонов щитовидной железы; анализ ЦСЖ, ЭНМГ, соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП), количественное сенсорное тестирование, контактные тепловые вызванные потенциалы (ВП), лазерные ВП; при показаниях – биопсию кожи, мышц, сульфального нерва; при наследственных невропатиях – генную диагностику.

## ГЛАВА 2. ДИЗИММУННЫЕ НЕВРОПАТИИ

---

### 2.1. Роль исследования аутоантител в патогенезе дизиммунных невропатий

В последние годы наблюдается неуклонный рост методов изучения аутоантител при заболеваниях ПНС, в патогенезе которых предполагаются аутоиммунные механизмы. Данная работа в настоящее время проводится под руководством научного совета Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS).

Некоторые периферические невропатии, ассоциированные с определенными аутоантителами, приведены в таблице 2.1.

Впервые антитела к гликолипидам и ганглиозидам миелиновой оболочки были обнаружены у больных с СГБ. СГБ – типичная острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, ассоциированная с инфильтрацией эндоневрия мононуклеарными воспалительными клетками, главным образом лимфоцитами, моноцитами или макрофагами.

Перед развитием СГБ 2/3 больных переносят инфекции верхних дыхательных путей или ЖКТ. Патогенез заболевания связан с молекулярной мимикрией, развившейся после перенесенной инфекции,

Таблица 2.1. Периферические невропатии, ассоциированные с определенными аутоантителами

Невропатии	Антигены	Положительный ответ, %
СГБ	GM1, GD1a	20–30
СМФ (вариант СГБ)	GQ1b	95
Анти-МАГ-невропатия	МАГ	50–65
ММН	GM1	50
Паранеопластическая подострая сенсорная нейропатия	HU	90



дизиммунными нарушениями и иммунным ответом, направленным против белков миелина и других антигенов периферического нерва.

Практические наблюдения показали, что больные с СГБ, перенесшие в продромальном периоде инфекцию *Campylobacter jejuni*, имели высокий титр антиганглиозидных антител к GM1 (более часто класса IgM или IgG).

Антитела к GM1 были обнаружены у 52% больных, и только у 15% пациентов ответ был негативным. У пациентов с острой моторной аксональной невропатией (ОМАН – вариант СГБ) существенно повышался титр к антигену GD1a класса IgG (Rees J.H. et al., 1995; цит. по: Kissel J.T., 2001).

Данные пациенты в резидуальном периоде имели серьезный сенсорно-моторный дефицит в течение 1 года, обусловленный аксональной дегенерацией. Подобные нарушения обнаружила и датская группа по изучению СГБ, которая провела проспективный анализ данных 147 пациентов, перенесших в продромальном периоде ЦМВ-инфекцию – после заболевания больные не могли ходить самостоятельно в течение 2 мес. (Visser L.N. et al., 1996; цит. по: Kissel J.T., 2001).

Приведенные данные показывают, что определенная инфекция, перенесенная в продромальном периоде, вызывает повышение уровня антиганглиозидных антител, которые способствуют развитию аксональной дегенерации и серьезного двигательного дефекта. Но исследования в последующие годы показали, что выявленные антитела не определяют клинический синдром и их роль в патогенезе заболевания не совсем ясна. Поэтому в настоящее время в отношении антиганглиозидных антител при СГБ выработана следующая точка зрения:

- наличие в крови антител к GM1 и GD1a не способствует диагностике СГБ;
- наличие одних только ганглиозидных антител имеет небольшое прогностическое значение;
- серологическое доказательство *C. jejuni* с предшествующей диареей прогнозирует у больных серьезную потерю трудоспособности в течение 1 года, медленный темп восстановления сенсорных нарушений и выраженную аксональную дегенерацию (Kissel J.T., 2001).

**СМФ** – вариант СГБ – встречается у 2–3% больных.

При данном синдроме антитела к GQ1b-ганглиозиду обнаруживаются почти у всех больных (>95%). Высокая частота анти-

ганглиозидных антител при СМФ с офтальмопарезом объясняется преимущественным содержанием ганглиозида в перехватах Ранвье глазодвигательных нервов. Поэтому в настоящее время рекомендуют определение данных антител и при синдромах офтальмопареза другой этиологии. Положительная роль антиганглиозидных антител при СМФ оценивается следующим образом:

- антитела GQ1b рекомендуется использовать с диагностической целью для подтверждения острого синдрома офтальмопареза (вариант СМФ без атаксии или арефлексии) и других похожих состояний;
- лечение (плазмаферез или ВВИГ) рекомендуют начинать до получения анализа на антитела, несмотря на специфичность GQ1b-антител при СМФ (Kissel J.T., 2001).

При анти-МАГ-невропатии моноклональный иммуноглобулин, или М-протеин, вырабатывается клоном плазматических клеток. М-протеин состоит из двух тяжелых (иммуноглобулины G, A, M, D и E) и двух легких цепей ( $\kappa$  и  $\lambda$ ). М-протеин может определяться и у здоровых людей, но его частота увеличивается с возрастом, во второй половине жизни. Наличие М-протеина в сыворотке свидетельствует о парапротеинемии.

Наиболее часто патологическая моноклональная гаммапатия ассоциируется с синдромом MGUS (моноклональная гаммапатия неопределенного значения), множественной миеломой (ММ), лимфомой, хронической лимфоцитарной лейкемией, макроглобулинемией Вальденстрема. На связь моноклональной гаммапатии и полиневропатии впервые обратили внимание J.Kelly и соавт. (1981) (цит. по: Nobile-Orazio E., 1998).

Симптомы полиневропатии выявляются у 30–70% больных и по данным обследования имеют аксональный или демиелинизирующий характер. У больных с MGUS наиболее часто определяется моноклональный протеин класса IgM. У пациентов с MGUS и полиневропатией N.Latov и соавт. (1980) впервые описали специфические антитела к белкам миелиновой оболочки (цит. по: Nobile-Orazio E., 1998). Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину (МАГ) были положительными у 50–65% пациентов с IgM-моноклональной гаммапатией. У пациентов с анти-МАГ-синдромом обычно развивается хроническая, преимущественно сенсорная симметричная полиневропатия. Мужчины болеют чаще женщин (3–4:1). Сначала развиваются парестезии, дизестезии и онемение в стопах, а позднее – в руках. У

## ГЛАВА 9. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

---

### 9.1. Порфиридная полиневропатия

Порфирии представляют собой группу гетерогенных наследственных метаболических заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов биосинтеза гема. Синтез гема осуществляется в 8 этапов, 6 из них сегодня расшифрованы с помощью ДНК-анализа. Генетика порфирий хорошо изучена, для каждой формы заболевания известен ферментативный или биохимический дефект, но у 70–90% гетерозиготных носителей патологического гена болезнь никогда не развивается. Накопление порфиринов и их предшественников, обусловленных нарушением их синтеза в костном мозге и/или печени, привело к выделению принципиально отличных друг от друга двух форм порфирий – эритропоэтических и печеночных. Все печеночные формы порфирии (острая перемежающаяся, вариегатная, наследственная копропорфирия) протекают остро, имеют аутосомно-доминантный тип наследования с низкой пенетрантностью. Другие формы порфирии имеют хроническое течение. Ген острой перемежающейся порфирии (ОПП) (11q24.1) располагается на длинном плече 11-й хромосомы; ген вариегатной порфирии (1q22) – на длинном плече 1-й хромосомы; ген наследственной копропорфирии (3q12) – на длинном плече 3-й хромосомы. Все гены имеют большое количество мутаций.

Наличие похожих неврологических нарушений и психических расстройств наиболее характерно для острых печеночных порфирий. ОПП является самой частой, тяжелой и опасной из всех форм порфирии. Все острые порфирии характеризуются многообразием и неспецифичностью симптомов, а также крайней изменчивостью клинической картины, что приводит к поздней диагностике заболевания. Для дебюта острых печеночных порфирий характерны острые

порфириновые кризы, которые обусловлены гиперпродукцией предшественников порфиринов –  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты ( $\delta$ -АЛК) и ПБГ.

Приступ ОПП никогда не начинается спонтанно – провоцирующими факторами являются гипокалорийная диета, гормональные нарушения менструального цикла, инфекция, употребление алкоголя, противозачаточных средств и, что особенно важно, прием лекарств. В настоящее время насчитывается более 200 препаратов, противопоказанных при порфирии, но провоцирующая роль многих из них не абсолютна. Наиболее опасны барбитураты, анальгин, сульфаниламиды, карбамазепин, небарбитуровые снотворные, левомецетин, основной наркотик. Около 200 препаратов считаются безопасными. Списки лекарств, показанных и противопоказанных при порфирии, опубликованы в литературе.

Появление в настоящее время новых лекарств (нарушающих биосинтез гена) и ухудшение экологии (увеличение генных мутаций) служат основными причинами учащения случаев ОПП.

Клиническая картина приступа ОПП включает вегетативные, психические, двигательные и чувствительные нарушения (Мозолевский Ю.В., Пивник А.В., 1998).

Первым и наиболее выраженным симптомом атаки ОПП, как правило, является боль в животе. Она может быть умеренной или сильной, локализованной или диффузной, коликообразной или опоясывающей и часто сочетается с тошнотой, рвотой, запорами. У большинства пациентов болям в животе сопутствуют субфебрильная температура, лейкоцитоз и повышение СОЭ, что часто ведет к ошибочному диагнозу «острого» живота. Весьма существенно, что у больных обычно не наблюдается симптомов раздражения брюшины, напряжения мышц брюшной стенки, однако при рентгенологическом исследовании обнаруживаются пневматоз петель кишечника, симптом чаши Клойбера, что и склоняет хирурга к проведению лапаротомии.

Опасность оперативного вмешательства заключается в том, что больной может умереть при вводимом наркозе, а основной наркоз у всех оперированных больных приводит к ухудшению состояния в послеоперационном периоде. Боль в животе и нарушение функции ЖКТ обусловлены нарушением вегетативной иннервации органов брюшной полости. Предполагают также, что боль в животе может быть связана с непосредственным влиянием  $\delta$ -АЛК и ПБГ на глад-

кую мускулатуру органов брюшной полости. Дисфункция периферической вегетативной нервной системы подтверждается наличием синусовой тахикардии, пароксизмальной аритмии, артериальной гипертензии с постуральной гипотензией и обмороками, общим гипергидрозом, нейрогенным нарушением функции мочеиспускания. Специальное изучение стандартных кардиоваскулярных тестов при атаках ОПП показало, что они адекватно отражают степень периферической вегетативной недостаточности и позволяют следить за динамикой процесса. Исключительно информативным показателем активности болезни оказалась синусовая тахикардия (120 уд./мин и более): если она сохраняется, то приступ ОПП еще не завершен. Повышение АД отмечается у половины больных, иногда оно может привести к синдрому острой гипертонической энцефалопатии.

Для ОПП характерны локальные и распространенные миалгии, усиливающиеся при пальпации и активных движениях. Миалгии могут быть эпизодическими и летучими, а иногда могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Сочетание миалгии с повышением мышечных трансаминаз иногда вызывает подозрение на полимиозит. Миалгии плохо поддаются лечению, даже наркотические средства оказывают кратковременный эффект.

Генез миалгий не ясен, а увеличение мышечных трансаминаз связывают с нарушением функции печени.

При ОПП часто наблюдаются психические нарушения: астения, депрессия, страх и тревога, бессонница, эпизоды психомоторного возбуждения, слуховые и зрительные галлюцинации, изменения поведения. Нарушения поведения могут привести к ухудшению внутрисемейных отношений. В подобной ситуации больной и его родственники нуждаются в разъяснительной беседе.

У 5–20% больных с ОПП дебютом заболевания могут быть эпилептические приступы: первично- или вторично-генерализованные тонико-клонические приступы. Причинами могут выступать гипонатриемия, гипертоническая или порфирийная энцефалопатия. Эпилептические приступы и выраженные психические нарушения считаются неблагоприятным прогностическим признаком.

При порфирийных полиневропатиях могут наблюдаться своеобразные делириозные состояния, когда больные с тяжелым тетрапарезом, жизнь которых поддерживается с помощью ИВЛ, агрессивны, испытывают страх и яркие галлюцинаторные переживания. Однако состояние больных может кратковременно улучшиться. Прогноз при

порфирийной полиневропатии, протекающей с симптомами делирия, даже в условиях квалифицированной помощи всегда тяжелый.

На фоне абдоминалгии, миалгии и психических расстройств обычно развивается порфирийная полиневропатия, чаще всего моторная, симметричная, с преимущественным вовлечением проксимальных отделов конечностей, руки страдают больше ног. Развивается остро или подостро. Двигательные нарушения усугубляются постепенно, в течение нескольких дней или недель. Глубокие рефлекссы на руках часто отсутствуют, а на ногах вызываются; почти всегда сохранены ахилловы рефлекссы. По мере прогрессирования полиневропатии слабость мышц с проксимальных отделов распространяется также на дистальные отделы конечностей. Иногда развитию пареза конечностей предшествуют крампи и постуральный тремор. При выраженном тетрапарезе или тетраплегии обычно развиваются слабость дыхательных мышц и бульбарные нарушения, что требует применения ИВЛ. Ранними симптомами слабости дыхательных мышц являются дисфония и инверсия брюшной стенки в акте дыхания. В тяжелых случаях поражаются мышцы туловища с развитием бульбарного синдрома, слабости мимических мышц и наружных мышц глаза. Нередко наблюдается восходящий тип развития мышечной слабости, напоминающий двигательные нарушения при СГБ.

Особенностью двигательных нарушений при порфирийной полиневропатии являются суточные колебания объема активных движений и силы мышц конечностей. Такие же колебания иногда можно отметить при вызывании глубоких рефлекссов, особенно на руках.

Порфирийная невропатия может быть чисто двигательной, однако чаще к мышечной слабости присоединяются нарушения поверхностных видов чувствительности. Суставно-мышечная чувствительность страдает, как правило, всегда меньше, чем болевая и температурная. Расстройства чувствительности чаще проявляются позитивными сенсорными симптомами, которые преобладают над негативными чувствительными нарушениями.

Атаки ОПП могут протекать с полиневропатией или без таковой, но полиневропатия никогда не является единственным симптомом заболевания.

До сих пор неизвестно, почему у одного и того же больного атаки ОПП столь вариабельны по симптоматике, частоте, тяжести, продолжительности и прогнозу.

Во время приступа ОПП, протекающего с полиневропатией, очень редко могут наблюдаться симптомы очагового поражения головного мозга: корковая слепота, гемианопсия, афазии, центральный гемипарез, мозжечковая атаксия, акинетико-ригидный синдром. Все перечисленные симптомы преходящи. Предполагают, что церебральные симптомы обусловлены оксидативным стрессом и образованием свободных радикалов вследствие накопления продуктов дефектного библия порфиринов, а также преходящей мультифокальной ишемией, вызванной вазогенным отеком.

При МРТ головы обнаруживают субкортикальные очаги демиелинизации, похожие на ишемические, в затылочных, теменных и лобных долях. Нейрорентгенологи обозначают данные изменения как *синдром задней обратимой энцефалопатии*. При электроэнцефалографии наблюдаются диффузные изменения электрической активности. Состав ЦСЖ, как правило, нормальный.

При всех формах острых печеночных порфирий во время приступа наблюдается количественное увеличение  $\delta$ -АЛК и ПБГ. При вариегатной форме, которая встречается реже ОПП, во время приступа наблюдается также повышение копро- и протопорфирина. Отмечается повышенная чувствительность кожи к свету, что проявляется образованием эритемы, буллезного дерматита и язв. Кожные симптомы наблюдаются у 60% пациентов, неврологические – у 20%, сочетание кожных и неврологических симптомов – у 20%. Наследственная копропорфирия встречается реже по сравнению с вариегатной формой и ОПП. При данной форме во время приступа отмечается повышение экскреции копропорфирина с калом. Кожные симптомы при данной форме выражены меньше, чем при вариегатной форме. Вариегатная форма и наследственная копропорфирия имитируют клиническую картину ОПП. Лечение всех форм печеночной порфирии преследует одну основную цель – подавить активность  $\delta$ -АЛК-синтетазы.

Патогенез неврологических расстройств при печеночных формах порфирии остается неизвестным. Среди возможных причин обсуждают: 1) дефицит гемосодержащих ферментов в нервной ткани; 2) нейротоксическое действие  $\delta$ -АЛК, ПБГ и их метаболитов; 3) истощение незаменимых субстратов или кофакторов (пиридоксальфосфата, глицина, цинка) вследствие их повышенного расхода.

В основе неврологических и психических осложнений ОПП лежат метаболическая энцефалопатия и метаболическая полинев-

ропатия. Их развитие связывают с накоплением в организме  $\delta$ -АЛК и ПБГ вследствие первичного нарушения функции порфобилиногендезаминазы. Однако отсутствует корреляция между тяжестью атаки ОПП и уровнем  $\delta$ -АЛК и ПБГ в крови, ЦСЖ и моче. Тем не менее не описано ни одного случая, когда бы  $\delta$ -АЛК и ПБГ во время атаки ОПП не были повышенными. В эксперименте введение в кровь больших доз  $\delta$ -АЛК и ПБГ животным и здоровым добровольцам не вызвало симптомов порфирии. Определенное значение в патогенезе придают сосудистым и нейроэндокринным нарушениям. Во время атаки ОПП часто обнаруживали повышение в крови катехоламинов. Другой частой причиной является синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, что обусловлено поражением гипоталамуса и приводит к гипонатриемии, гипоосмолярности плазмы и вследствие этого к нарушению сознания и эпилептическим приступам.

Морфологическое изучение внутренних органов, мышц и нервной системы не обнаружило каких-либо специфических изменений при порфирии. В ПНС обнаружили первичную аксональную дегенерацию с возможной вторичной демиелинизацией и преимущественное вовлечение тонких немиелинизированных или слабомиелинизированных волокон.

Даже в летальных случаях морфологические находки при порфирии могут быть минимальными.

Краткая клиническая характеристика 5 больных с ОПП, находившихся под нашим наблюдением, приведена в таблице 9.1.

Все наблюдаемые больные находились на стационарном лечении. После нашей консультации в связи с подозрением на ОПП проведен анализ на  $\delta$ -АЛК, ПБГ, общие порфирины, копропорфирин. После лабораторного подтверждения 4 больных были переведены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ для продолжения обследования и лечения. Там были проведены качественные тесты на наличие ПБГ в моче (тест Уотсона–Шварца) или порфиринов в кале (тест Дина). Решающий тест для постановки диагноза ОПП – определение ПБГ-дезаминазы в эритроцитах. Все диагностические тесты проводились повторно, на фоне лечения. После достижения клинической компенсации больные были переведены в Клинику нервных болезней им. А.Я.Кожевникова для прохождения реабилитации. У 2 больных и их детей проведен ДНК-анализ. Повторные курсы восстановительного лечения и динамическое наблюдение за больными



Таблица 9.1. Клиническая характеристика больных с ОПП (Мозолевский Ю.В., Пивник А.В., 1998)

Возраст, лет/пол	История заболевания	Неврологические симптомы	Лабораторные признаки	Прогноз
33/М	Острая диффузная боль в животе. Миалгии в конечностях. Постоянная тахикардия и повышение АД. Субфебрильная температура. Общее похудание. Окрашивание мочи в красный цвет. В анамнезе: злоупотребление алкоголем, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, операция по поводу кровотечения из язвы	Через 5 дней развился проксимальный тетрапарез. Рефлексы на конечностях сохранены. Прогрессирование симптомов, присоединение поражения VII, IX-X нервов. Эпизоды бессонницы и психомоторного возбуждения. ЦСЖ – в норме, при ЭНМГ-исследовании – аксональная дегенерация	Повышение уровня δ-АЛК, ПБГ, копропорфирина. Анемия. Повышение уровня основных электролитов	Смерть через 1 мес. из-за послепорфирических осложнений
29/М	В течение 5 лет повторные эпизоды сильной боли в животе с тошнотой, рвотой. Общее похудание. Однократное окрашивание мочи в красный цвет	На фоне боли в животе эпизоды психомоторного возбуждения, неправильного поведения. Галлюцинации, затем развиваются дистальный тетрапарез, арефлексия. Полиневропатия, преимущественно моторная. ЦСЖ – в норме. При ЭНМГ-исследовании – аксональная дегенерация	Повышение уровня δ-АЛК, ПБГ	Улучшение
31/Ж	Длительная субфебрильная температура тела. Выраженный гипергидроз. Постоянная тахикардия. Длительный прием анальгина, антибиотиков, сульфаниламидов	Развивается дистальный тетрапарез с параличом кистей и парезом стоп. Атрофия мелких мышц кистей и стоп. Рефлексы на руках сохранены, на ногах – отсутствуют. Бульбарный синдром. Синдром Экбома (+). Парестезии в конечностях, при ЭНМГ-исследовании – аксональная дегенерация	Выздоровление	

Таблица 9.1 (окончание)

Возраст, лет/пол	История заболевания	Неврологические симптомы	Лабораторные признаки	Прогноз
32/Ж	На фоне приема радоновых ванн произошло окрашивание мочи в красный цвет. Нарушилось поведение. Через 5 дней – боль в животе с рвотой. Сильные миалгии. Субфебрильная температура тела. Оперирована по поводу «кишечной непроходимости». После операции – резкое ухудшение: лихорадка, одышка, тахикардия. ИВЛ. Общий гипергидроз	Тетраплегия, арефлексия. Акинетико-ригидный синдром. Бульбарный синдром. Повторные атаки ОПП на фоне лечения. ЦСЖ – в норме. При ЭНМГ-исследовании – аксональная дегенерация	Повышение уровня δ-АЛК, ПБГ, основных электролитов	Улучшение
30/Ж	На фоне ОРВИ появились сильная боль в животе, распространенные миалгии. Тахикардия, повышение АД. Субфебрильная температура тела. Общий гипергидроз	Через 2 нед. развился прогрессирующий тетрапарез с вовлечением VII, IX, X, XII нервов. Арефлексия, сохранен только ахиллов рефлекс справа. Гипестезия по типу «носков» и «перчаток». Бессонница, слуховые галлюцинации. Нарушение проведения. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Повышение уровня δ-АЛК, ПБГ, общих порфиринов. Электролитные нарушения	Хороший

ствуют. Чувствительные нарушения по полиневропатическому типу в виде гипалгезии в руках с уровня нижней трети предплечья, в ногах – с уровня колен. Вибрационная чувствительность у основания большого пальца кисти 4,5 балла с двух сторон, у основания большого пальца стопы – справа 1 балл, слева 2 балла. Суставно-мышечное чувство в ногах снижено. Проба Ромберга с закрытыми глазами положительная. Результаты лабораторных методов обследования: показатели в пределах нормальных значений.

В клинике было проведено ЭНМГ-исследование:

- *n. medianus dext. (m. abd. pol. br.)*: амплитуда М-ответа 3,4 мВ – ниже нормы ( $N > 3,5$  мВ). СРВ на предплечье – 19,6 м/с, ниже нормы, на уровне плеча – 20,5 м/с, ниже нормы ( $N > 50$  м/с). Резидуальная латенция – 8,2 мс, т.е. выше нормы ( $N < 2,5$  мс). М-ответ деформирован, растянут;
- *n. medianus sin. (m. abd. pol. br.)*: амплитуда М-ответа – 2,8 мВ, т.е. ниже нормы ( $N > 3,5$  мВ). СРВ на предплечье – 21,5 м/с, ниже нормы; на уровне плеча – 20,8 м/с, ниже нормы ( $N > 50$  м/с). Резидуальная латенция – 7,7 мс, выше нормы ( $N < 2,5$  мс). М-ответ деформирован, растянут;
- *n. peroneus dext. et sin. (m. extensor digitorum br.)*: М-ответ не получен;
- *n. peroneus dext. (m. tibialis ant.)*: амплитуда М-ответа – 0,9 мВ, ниже нормы ( $N > 4,5$  мВ). СРВ на уровне подколенной ямки – 17,0 м/с, ниже нормы ( $N > 40$  м/с);
- *n. peroneus sin. (m. tibialis ant.)*: амплитуда М-ответа – 1,2 мВ, ниже нормы ( $N > 4,5$  мВ). СРВ на голени – 12,0 м/с, ниже нормы ( $N > 40$  м/с);
- *n. tibialis dext. et sin. (m. abd. hal.)*: М-ответ не получен. *N. suralis dext. et sin.*: S-ответы не получены.



Рис. 9.1. Деформация стоп по типу полых стоп, гипотрофия мышц голени и стоп.

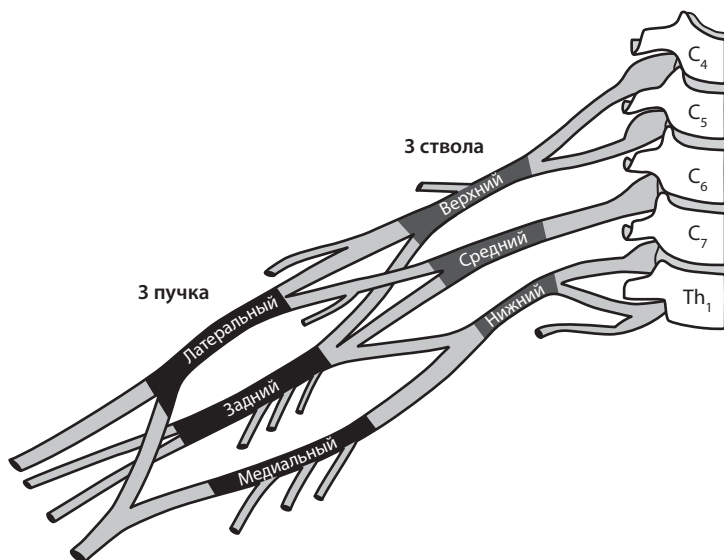


Рис. 10.1. Плечевое сплетение.

Парез диафрагмы выражается одышкой при физической нагрузке и высоким расположением ее купола на пораженной стороне. Его можно диагностировать при перкуссии, УЗИ и рентгенографии. Диафрагмальный нерв может поражаться при катетеризации подключичной или яремной вены, установке центрального венозного катетера. Первичные и метастатические опухоли органов шеи могут поражать диафрагмальный нерв совместно с симпатической цепочкой и возвратным нервом, что проявляется парезом диафрагмы, синдромом Горнера и параличом голосовой связки (синдром Пейне). Диафрагмальный нерв может быть травмирован при операциях на шее и грудной клетке, аортокоронарном шунтировании, трансплантации печени. Поражение диафрагмального нерва может наблюдаться при СД, БАС, саркоидозе, туберкулезе, лучевой терапии в области средостения, полиневропатии критических состояний, СГБ и синдроме Персонейджа–Тернера.

В случае двустороннего паралича нерва может потребоваться ИВЛ.

*Длинный грудной нерв* формируется волокнами спинномозговых нервов C<sub>5</sub>–C<sub>7</sub>, проходит между передней и средней лестничными мышцами и иннервирует переднюю зубчатую мышцу. Эта мышца