

УДК 618.833
ББК 56.1
Л36

Л36 Левин О.С.
Полиневропатии: Клиническое руководство /
О.С. Левин. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ООО «Изда-
тельство «Медицинское информационное агентство»,
2016. — 480 с.: ил., табл.

ISBN 978-5-9986-0263-4

В руководстве даны современные сведения о патогенезе, классификации, клинике, диагностике и лечении полиневропатий. Рассмотрен весь спектр клинических форм полиневропатий: идиопатические воспалительные, метаболические, токсические, паранеопластические, диспротеинемические, наследственные и др. Представлен системный подход к дифференциальной диагностике полиневропатий, основанный на учете их типологических особенностей. С позиций доказательной медицины освещены вопросы лечения полиневропатий. Даны рекомендации по комплексной патогенетической и симптоматической терапии и реабилитации пациентов с полиневропатиями различной этиологии. В приложении представлены шкалы для оценки тяжести симптомов полиневропатий.

Для неврологов и врачей других специальностей.

УДК 618.833
ББК 56.1

ISBN 978-5-9986-0263-4

© Левин О.С., 2016
© Оформление. ООО «Издательство
«Медицинское информационное
агентство», 2016

Все права защищены. Никакая часть
данной книги не может быть вос-
произведена в какой-либо форме без
письменного разрешения владельцев
авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Предисловие	8
Глава 1. КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ	11
1.1. Клиническая анатомия периферической нервной системы	11
1.2. Патофизиология поражения периферических нервных волокон	15
1.3. Классификация заболеваний периферической нервной системы	18
1.4. Классификация полиневропатий	22
1.5. Общая клиническая характеристика полиневропатий	29
1.6. Диагностика полиневропатий	57
Глава 2. ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	90
2.1. Синдром Гийена—Барре	90
2.2. Синдром Миллера Фишера	115
2.3. Острая/подострая идиопатическая сенсорная нейропатия	123
2.4. Подострая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия	127
2.5. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия	130
2.6. Мультифокальная моторная невропатия	148
2.7. Мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсомоторная невропатия	153
Глава 3. ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	156
3.1. Диабетическая полиневропатия	156
3.2. Полиневропатии при других эндокринопатиях	213
3.3. Полиневропатия при заболеваниях печени	214

3.4. Уремическая полиневропатия.....	219
3.5. Полиневропатии при других заболеваниях внутренних органов.....	221
3.6. Полиневропатия критических состояний	224
Глава 4. ПОЛИНЕВРОПАТИИ ПРИ ЭКЗОГЕННЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ	227
4.1. Алкогольная полиневропатия	228
4.2. Полиневропатии при отравлении тяжелыми металлами	236
4.3. Полиневропатии при отравлении другими промышленными соединениями	242
4.4. Лекарственные полиневропатии.....	247
Глава 5. ПОЛИНЕВРОПАТИИ ПРИ АЛИМЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	256
5.1. Полиневропатия при дефиците тиамина.....	256
5.2. Полиневропатия при дефиците никотиновой кислоты ..	257
5.3. Полиневропатия при дефиците пиридоксина	258
5.4. Полиневропатия при дефиците витамина В ₁₂	258
5.5. Полиневропатия при дефиците витамина Е.....	262
5.6. Синдром Строна.....	263
5.7. Постгастропластический синдром.....	264
Глава 6. ПОЛИНЕВРОПАТИИ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	265
6.1. Полиневропатии при диффузных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах	265
6.2. Полиневропатия при саркоидозе.....	282
6.3. Полиневропатии при других системных заболеваниях..	286
Глава 7. ПОЛИНЕВРОПАТИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ	289
7.1. Паранеопластические синдромы.....	289
7.2. Полиневропатии при лимфомах и лейкозах	300
Глава 8. ДИСПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	303
8.1. Патогенез диспротеинемических полиневропатий	303
8.2. Идиопатическая моноклональная гаммопатия.....	307
8.3. Первичный системный амилоидоз.....	312
8.4. Множественная миелома (миеломная болезнь).....	316
8.5. Остеосклеротическая миелома и POEMS-синдром.....	317
8.6. Макроглобулинемия Вальденстрема	321
8.7. Криоглобулинемия	322

Глава 9. ПОЛИНЕВРОПАТИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	326
9.1. Дифтерийная полиневропатия.....	326
9.2. Полиневропатии при ВИЧ-инфекции	330
9.3. Полиневропатия при клещевом боррелиозе.....	335
9.4. Лепра	339
9.5. Полиневропатии при других инфекционных заболеваниях.....	344
Глава 10. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	345
10.1. Наследственные моторно-сенсорные невропатии.....	346
10.2. Наследственные сенсорно-вегетативные невропатии.....	378
10.3. Семейная амилоидная невропатия	389
10.4. Другие наследственные невропатии	393
Глава 11. ПОЛИНЕВРОПАТИЯ ПРИ ПОРФИРИЯХ	397
Глава 12. ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ	422
12.1. Принципы лечения полиневропатий	422
12.2. Лечение болевого синдрома при полиневропатиях.....	424
12.3. Лечение периферической вегетативной недостаточности.....	431
12.4. Физические методы лечения в реабилитации больных полиневропатиями	447
Библиография.....	454
Приложение	461

ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ**3.1. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ**

Сахарный диабет (СД) — наиболее частая причина полиневропатии в развитых странах (на его долю приходится чуть менее трети всех случаев полиневропатии). При СД может пострадать практически любой сегмент периферической нервной системы, как соматической, так и вегетативной. В связи с этим диабетическая невропатия гетерогенна и включает в себя различные клинические формы, имеющие особенности патогенеза, клинического развития и требующие специфических подходов к терапии.

Распространенность диабетической невропатии

Поражения периферической нервной системы относятся к наиболее частым осложнениям СД наряду с поражением глаз и почек. Более того, полиневропатия часто сочетается с ретинопатией и нефропатией, что указывает на общие механизмы патогенеза. В клинической практике важность ранней диагностики диабетической полиневропатии часто недооценивается как эндокринологами, так и врачами других специальностей, поэтому многие ее случаи остаются нераспознанными.

По данным различных исследований, частота невропатии среди больных СД варьирует в широких пределах — от 10 до 90% в зависимости от методологии исследования и применяемых критериев диагностики. В среднем частота невропатии среди пациентов с СД составляет около 25%, при углубленном неврологическом исследовании она возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов исследования, исследовании вегетативных функций и количественной оценки

чувствительности — до 90%. В то же время следует отметить, что диабетическая полиневропатия с тяжелыми проявлениями встречается реже — примерно в 5–10% случаев.

В некоторых случаях невропатия предшествует появлению признаков СД. У 5% пациентов неврологические нарушения проявляются первыми симптомами заболевания и позволяют в последующем диагностировать СД. С увеличением длительности заболевания частота диабетической невропатии неуклонно возрастает. Если на момент диагностики СД клинические признаки невропатии выявляются только у 8–12% больных, то спустя 20 лет — в среднем у 50% пациентов.

Выделяют два основных типа СД (табл. 3.1): диабет 1-го типа (инсулинозависимый) и диабет 2-го типа (инсулинонезависимый). Вероятность развития диабетической невропатии при СД 1-го типа и СД 2-го типа примерно равна, но поскольку диабет 2-го типа может длительное время развиваться субклинически, полиневропатия может выявляться у более значительной части больных со вновь диагностированным диабетом 2-го типа. Хотя на экспериментальных моделях показано, что при инсулинозависимом диабете поражение нервных волокон может быть более тяжелым (что связывают с защитным действием инсулина и С-пептида у пациентов с диабетом 2-го типа), в клинической практике это различие не проявляется.

Таблица 3.1

**Сравнительная характеристика
основных вариантов сахарного диабета**
(по А.А. Wilbourn, В. Katirji, 2003, с изменениями)

Признак	Сахарный диабет 1-го типа	Сахарный диабет 2-го типа
Зависимость от инсулина	Инсулинозависимый	Инсулинонезависимый
Возможная причина	Аутоиммунная деструкция β-клеток	Дисфункция β-клеток, резистентность тканей к инсулину
Связь с антигенами HLA и аутоиммунными заболеваниями		
Конкордантность у однояйцевых близнецов	Около 50 %	Около 100 %

Окончание табл. 3.1

Признак	Сахарный диабет 1-го типа	Сахарный диабет 2-го типа
Процент больных СД	5–10	90–95
Соотношение мужчин и женщин	1:1	(1,4–1,8):1
Возраст начала	Обычно < 45 лет	Обычно > 30 лет
Масса тела	Снижена или нормальная	Избыточная (более чем у 80 % больных)
Тип начала	Часто острое	Обычно постепенное
Уровень инсулина в плазме	Низкий	Вариабельный
Основная причина смерти	Диабетическая кома, диабетическая нефропатия	Сердечно-сосудистые заболевания
Типы диабетической невропатии, возможные при данном типе СД	Любые типы, за исключением радикулоплексопатии (полирадикулопатии), в молодом возрасте — только дистальная симметричная полиневропатия и вегетативная невропатия	Любые типы, часто комбинация нескольких типов

Частота возникновения невропатии зависит не только от продолжительности диабета, но и от эффективности его лечения. При удовлетворительном контроле уровня глюкозы в крови частота невропатии через 15 лет от момента развития заболевания не превышает 10%, тогда как при плохом контроле гликемии увеличивается до 40–50%. С другой стороны, прямая зависимость между тяжестью СД и вероятностью развития полиневропатии прослеживается не всегда. Например, тяжелые формы полиневропатии иногда наблюдаются у лиц с относительно легким СД (чаще всего эта диссоциация отмечается у мужчин среднего и пожилого возраста, страдающих СД 2-го типа).

Патогенез диабетической невропатии

Патогенез диабетической невропатии остается неясным. Как правило, выраженность диабетической невропатии нарастает с увеличением степени и длительности гипергликемии. С тяжестью диабетической полиневропатии наиболее четко коррели-

руют уровень гликированного гемоглобина, длительность и тип сахарного диабета, возраст начала заболевания.

Ключевая роль гипергликемии подтверждается тем фактом, что развитие невропатии можно предотвратить поддержанием в крови нормального содержания глюкозы в течение длительного времени. Более того, нормализация метаболизма приводит к восстановлению повреждений в тканях или по крайней мере останавливает их прогрессирование. Многочисленные экспериментальные данные и клинические наблюдения показывают, что восстановление метаболического равновесия — главное условие эффективного лечения диабетической невропатии.

О роли гипергликемии в развитии полиневропатии свидетельствуют данные о возможной связи нарушения толерантности к глюкозе (иногда рассматриваемого как предстадия диабета) с развитием болезненной аксональной полиневропатии, обычно более легкой, чем у пациентов с вновь диагностированным СД.

Таким образом, роль длительно существующей гипергликемии в развитии полиневропатии не вызывает сомнений, но каким образом она приводит к повреждению периферических нервных волокон, остается неясным. Существует несколько основных теорий патогенеза диабетической невропатии, главные из которых метаболическая, сосудистая, наследственная и дизиммунная.

Метаболическая теория связывает развитие невропатии с метаболическими нарушениями в нейронах и шванновских клетках, непосредственно возникающими под действием гипергликемии. Нервная ткань характеризуется высоким уровнем метаболизма, причём основным источником энергии является процесс окисления углеводов. Парадоксально, но избыток внутриклеточного содержания глюкозы оказывает неблагоприятное воздействие на функцию нервов. В эксперименте показано, что при СД выработка энергии нейронами снижается на 20–30%, причём преходящее снижение показателей энергетического обмена наблюдается даже при кратковременном повышении уровня глюкозы в крови.

Повышенное поступление глюкозы в нейроны приводит к тому, что метаболической мощности гексокиназы не хватает для утилизации избытка глюкозы, вследствие чего ее промежуточный метаболизм сдвигается от физиологического пути гликолиза к альтернативным путям, в том числе к полиоловому пути, следствием чего служит накопление сорбитола, далее превраща-

ощегося во фруктозу. Ключевым ферментом, катализирующим превращение глюкозы в сорбитол, является альдозоредуктаза. Именно с уровнем сорбитола в нервных волокнах в ряде исследований коррелировала степень их повреждения. Показано также, что в периферических нервах у больных СД отмечается повышение активности альдозоредуктазы при минимальной активности сорбитолдегидрогеназы, а назначение ингибиторов альдозоредуктазы приводит к уменьшению как субъективных, так и объективных проявлений диабетической полиневропатии. Накопление сорбитола и фруктозы может приводить к повреждению нервной ткани различными способами.

Во-первых, в связи с накоплением сорбитола и фруктозы внутри клетки повышается осмотическое давление и развивается дисбаланс внутриклеточных осмотических компонентов. Повышенный расход кофактора альдозоредуктазы НАДФ-Н приводит к снижению выработки глутатиона, что, в свою очередь, нарушает работу окислительно-восстановительного глутатионового цикла. Этот цикл — важный компонент антиоксидантной защиты клеток, и при его недостаточности развивается окислительный стресс. По мере преобразования сорбитола во фруктозу происходит восстановление НАД до НАД-Н. Накопление последнего способствует нарастанию тканевой гипоксии. Фруктоза легче подвергается аутоокислению, что усиливает продукцию свободных радикалов.

Следствием повышенного содержания глюкозы и фруктозы в клетках является интенсификация неферментативного гликирования белков (с участием фруктозы этот процесс происходит в 10 раз активнее, чем с участием глюкозы). Это ведет к быстрому накоплению в клетках токсичных конечных продуктов гликирования (КПГ), которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений СД.

В эксперименте показано, что, действуя на специфические рецепторы, КПГ повышают продукцию моноцитами и эндотелиальными клетками цитокинов и адгезивных молекул. Кроме того, КПГ могут модулировать активность матриксных металлопротеиназ, внеклеточных сигналирующих киназ и некоторых других ключевых клеточных белков. Недавние исследования показали, что содержание КПГ в нервных волокнах и *vasa nervorum* у больных СД 2-го типа существенно выше, чем в норме и, более того, коррелирует с плотностью миелинизированных волокон в периферическом нерве.

В предшествующие годы большое внимание уделялось также снижению уровня миоинозитола, который, как предполагалось, мог приводить к нарушению образования фосфоинозитидных компонентов клеточной мембраны, снижению активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ (вследствие уменьшения выработки энергии), нарушению проведения нервных импульсов и Na -зависимого поглощения аминокислот. В результате повышения внутриклеточного содержания натрия, сопряженного с выходом из клетки калия, могло происходить набухание аксонов в паранодальных участках (вокруг перехватов Ранвье) и аксоглиальное разобщение — отслоение миелиновой оболочки от аксона. Истощение запасов миоинозитола могло также приводить к нарушению аксоплазматического тока, так как было показано, что назначение миоинозитола способно нормализовать замедленный транспорт белков. Тем не менее последующие экспериментальные и клинические наблюдения показали, что введение миоинозитола не приводит к существенному уменьшению проявлений диабетической полиневропатии. Более того, при исследовании биоптата икроножного нерва у лиц с нормальной и пониженной толерантностью к глюкозе, а также у пациентов с СД 2-го типа оказалось, что уровень миоинозитола в периферических нервах у них существенно не отличается.

В развитии невропатии важную роль может играть и снижение продукции полиненасыщенных жирных кислот (преимущественно ω -6 жирных кислот), что приводит к снижению уровня простаноидов и L-карнитина. Предполагается, что L-карнитин участвует в поддержании внутриклеточного кальциевого гомеостаза, модулируя активность $\text{Ca}^{2+}\text{-ATФазы}$. В доклинических исследованиях ацетил-L-карнитин и γ -линолевая кислота уменьшали проявления диабетической невропатии. Эффективность γ -линолевой кислоты может быть связана и с торможением окислительного стресса.

Наиболее важные метаболические процессы, вовлеченные в патогенез диабетической невропатии, показаны на рис. 3.1.

Сосудистая теория связывает происхождение диабетической невропатии с микроангиопатией, поражающей *vasa nervorum* и вызывающей ишемическое повреждение и дегенерацию нервных волокон. Микроангиопатия при СД характеризуется изменением стенок сосудов и реологических свойств крови. Повреждения микрососудов характеризуются увеличением объема эндотелиальных клеток за счет накопления гликогенсодержащих

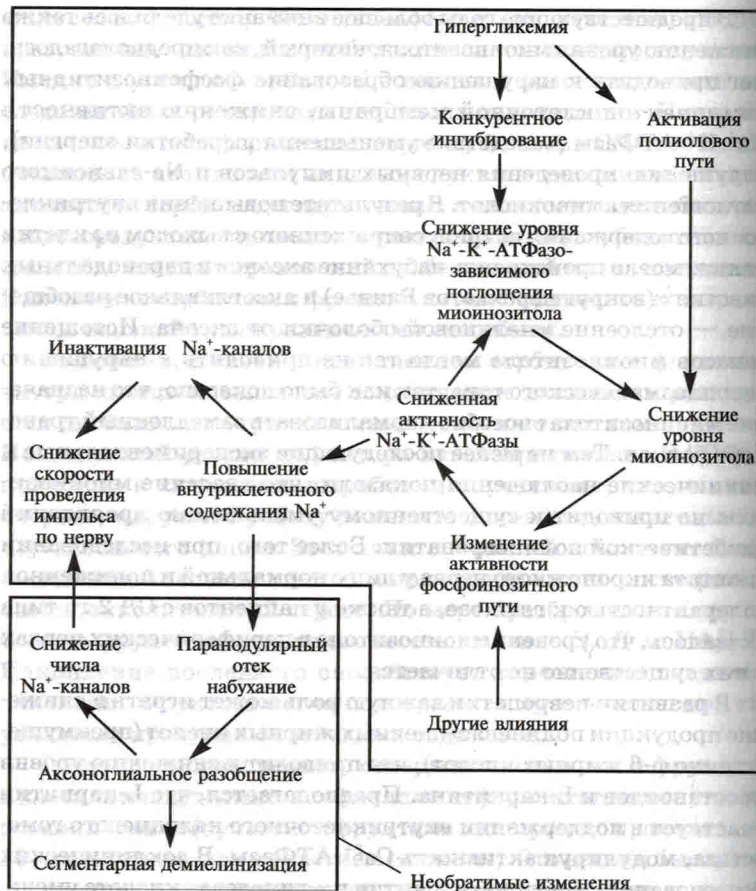


Рис. 3.1. Основные метаболические процессы, вовлеченные в патогенез диабетической полиневропатии (no P. Kempler, 2002)

структур. При электронной микроскопии в эндотелиоцитах выявляется дегенерация перicyтов (клеток, формирующих слой, наружный по отношению к эндотелию микрососудов, и, возможно, играющих роль в поддержании гематоневрального барьера), а также утолщение базальной мембраны вследствие ее удвоения. Утолщение базальной мембраны приводит к сужению просвета капилляров, повышая, таким образом, внутрисосудистое сопротивление и нарушая микроциркуляцию в пораженных областях. При биопсии нервов у больных СД выявляются утолщение стенок

и изменение калибра капилляров, микротромбозы, частичная или полная закупорка капилляров.

Главным фактором, вызывающим повреждение сосудистых стенок, по-видимому, служит гипергликемия, на фоне которой происходит увеличение поглощения глюкозы эндотелиоцитами. Сосудистый эндотелий, наряду с нервной тканью, хрусталиком глаза, сетчаткой, почечными гломерулярными клетками и, возможно, кардиомиоцитами относятся к тканям, которые поглощают глюкозу независимо от наличия инсулина и, следовательно, особенно чувствительны к гипергликемии. Внутриклеточный уровень глюкозы в них напрямую зависит от уровня глюкозы в крови.

Накопление полиолов, конечных продуктов гликирования, продуктов воспаления, интенсификация перекисного окисления липидов могут быть основными факторами, приводящими к дисфункции эндотелия. О дисфункции эндотелиальных клеток свидетельствует повышение уровня эндотелина в плазме, который будучи вазоконстриктором, в свою очередь, усугубляет поражение сосудистой стенки.

Дисфункция эндотелия приводит к снижению продукции оксида азота (NO), простаглицлина PGI₂ и увеличению содержания в плазме фактора Виллибрандта. В результате могут повышаться свертывающая активность крови и уровень активации тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов при СД выражается в повышенном уровне метаболизма арахидоновой кислоты и продукции тромбоксана, а также в снижении продукции оксида азота (NO).

Таким образом, снижение продукции NO может быть результатом дисфункции как эндотелиальных клеток, так и тромбоцитов.

Повышению свертываемости крови способствуют также усиление синтеза фибриногена и тромбина, снижение содержания в плазме белков С и S. Несмотря на повышение содержания в плазме антитромбина III, его функциональная активность снижается, возможно, вследствие гликирования. Фибринолитическая активность плазмы уменьшается, вероятно, в результате недостаточной выработки тканевых активаторов пламиногена или повышенной продукции ингибитора тканевых активаторов пламиногена.

Повышение содержания в плазме фибриногена и α₂-глобулина параллельно со снижением уровня альбумина приводит к повышению вязкости крови, которое становится еще более выражен-

ным вследствие гемоконцентрации, сопровождающей стойкую гипергликемию. Тяжесть этих нарушений коррелирует со степенью гипергликемии, поэтому антиагрегационные агенты оказываются недостаточно эффективными без одновременного проведения коррекции метаболических нарушений.

Итогом повреждения сосудистой стенки, изменения гемореологических свойств крови становится нарушение микроциркуляции, которое усугубляется также дисфункцией эритроцитов (снижение способности к присоединению и высвобождению кислорода) и индуцирует развитие тканевой гипоксии. Продолжительная гипоксия вызывает повреждение нервной ткани, которая характеризуется высоким уровнем метаболизма.

Усиление кровоснабжения нерва с помощью вазодилататоров, например аналогов простагландинов (PGE1-2 и PGI-2), как показывают экспериментальные данные, увеличивает скорость проведения импульсов по нерву.

Взаимосвязь сосудистой и метаболической теорий. По-видимому, нарушение метаболизма в эндотелии сосудов и нервной ткани происходит параллельно и, более того, во взаимосвязи друг с другом. Одно из наиболее важных связующих звеньев между ними — это снижение продукции оксида азота (NO). NO обладает сосудорасширяющим действием и способен оказывать не прямое, а опосредованное влияние на различные метаболические процессы; в частности, он может влиять на активность альдозоредуктазы. Таким образом, NO может служить связующим звеном между сосудистыми и метаболическими факторами. Особую роль, по-видимому, играет диацилглицеролкиназа, выполняющая функции «второго посредника» во многих метаболических путях и регулирующая механизмы клеточной пролиферации. Показано, что диацилглицеролкиназа способствует повышению проницаемости сосудистой стенки при гипергликемии путем фосфорилирования цитоскелетных и адгезивных белков, а также регуляции экспрессии NO-синтазы в клетках.

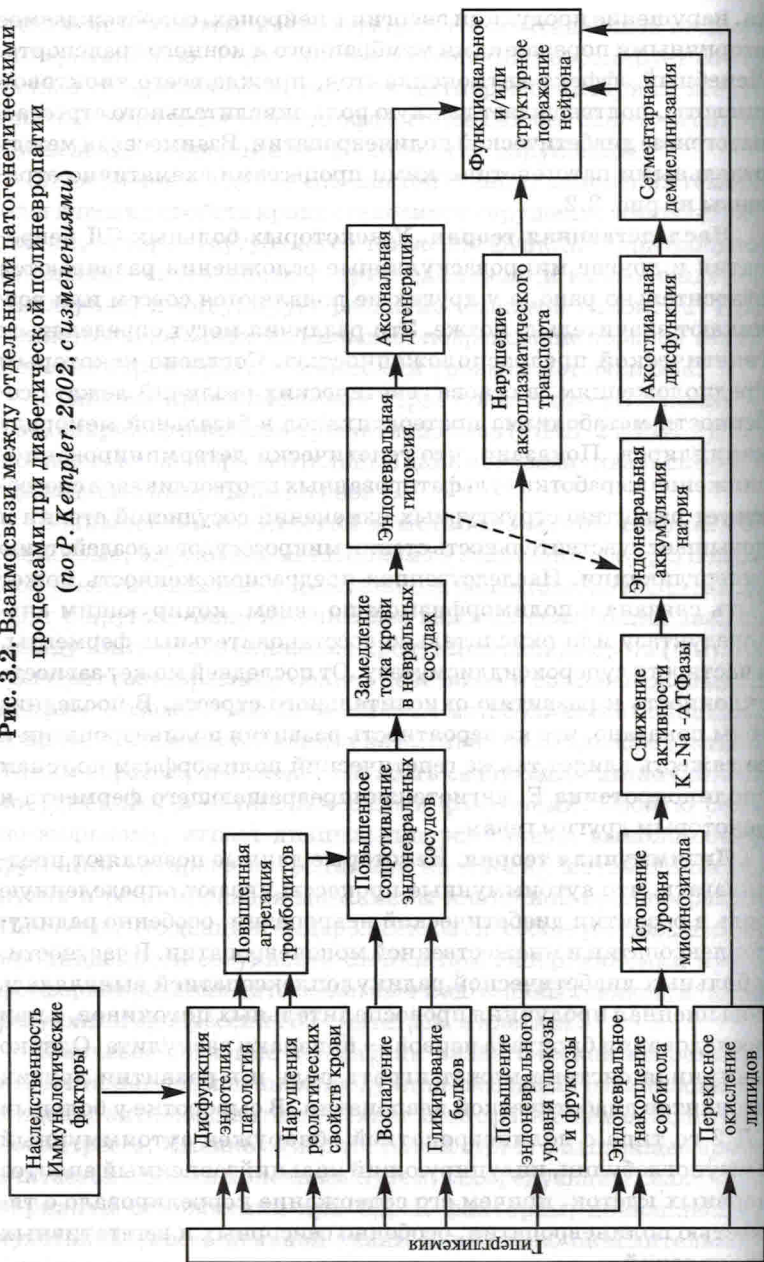
Ключевое значение в развитии диабетической невропатии имеют также повышенная продукция свободных радикалов и истощение антиоксидантных механизмов с развитием окислительного стресса. Именно окислительный стресс в настоящее время считается единым конечным путем, опосредующим различные варианты осложнений при СД. К факторам, повышающим чувствительность нервной ткани к действию окислительного стресса, относятся расстройства аксоплазматического транспор-

та, нарушение продукции энергии в нейронах, сопровождаемое вторичными поражениями мембранного и ионного транспорта. Лечебный эффект антиоксидантов, прежде всего тиоктовой кислоты, подтверждает важную роль окислительного стресса в патогенезе диабетической полиневропатии. Взаимосвязи между отдельными патогенетическими процессами схематично отражены на рис. 3.2.

Наследственная теория. У некоторых больных СД невропатия и другие микроваскулярные осложнения развиваются относительно рано, а у других не появляются совсем или возникают значительно позже. Эти различия могут определяться генетической предрасположенностью. Согласно некоторым предположениям, в основе генетических различий лежат особенности метаболизма протеогликанов в базальной мембране капилляров. Показано, что генетически детерминированное снижение выработки сульфатированных протеогликанов способствует развитию структурных изменений сосудистой стенки и повышает чувствительность стенки микрососудов к воздействию гипергликемии. Наследственная предрасположенность может быть связана с полиморфизмом по генам, кодирующим альдозоредуктазу или окислительно-восстановительные ферменты, в частности супероксиддисмутазу. От последней может зависеть склонность к развитию окислительного стресса. В последние годы показано, что на вероятность развития полиневропатии и ее тяжесть влияет также генетический полиморфизм по генам аполипопротеина Е, ангиотензинпревращающего фермента и некоторым другим генам.

Дизиммунная теория. Некоторые данные позволяют предполагать, что аутоиммунные процессы играют определенную роль в развитии диабетической невропатии, особенно радикулоневропатии и множественной мононевропатии. В частности, у больных диабетической радикулоневропатией выявлялась повышенная продукция провоспалительных цитокинов, а при исследовании биоптата нервов — признаки васкулита. Однако иммунная система может играть роль и в развитии других вариантов диабетической невропатии. В сыворотке у больных СД 2-го типа с полиневропатией обнаружен аутоиммунный иммуноглобулин, индуцирующий кальцийзависимый апоптоз нервных клеток, причем его содержание коррелировало с тяжестью полиневропатии, особенно сенсорных и вегетативных проявлений.

Рис. 3.2. Взаимосвязи между отдельными патогенетическими процессами при диабетической полиневропатии (по Р. Kempner, 2002, с изменениями)



В последние годы выдвинута гипотеза «метаболической памяти», согласно которой ранние метаболические или воспалительные изменения, возникающие у лиц с определенной наследственной предрасположенностью на раннем этапе развития СД (в том числе предшествующие появлению гипергликемии), в силу определенной инерции патологического процесса могут оказывать долговременное влияние и способствовать возникновению и прогрессированию поздних осложнений заболевания.

Весьма вероятно, что в основе различных вариантов диабетической невропатии могут лежать неодинаковые механизмы. В частности, при остро развивающихся асимметричных невропатиях ключевую роль играет сосудистый механизм, тогда как метаболические нарушения имеют более важное значение в развитии медленно прогрессирующих симметричных полиневропатий.

Классификация диабетической невропатии

Различные варианты диабетической невропатии отличаются по клинике, патогенезу, гистологическими изменениями, течению, реакции на лечение, прогнозу (табл. 3.2). Некоторые невропатии развиваются медленно и длительно, протекают латентно, другие проявляются остро. Различные варианты невропатии нередко сочетаются друг с другом.

Таблица 3.2

Классификация диабетической невропатии

	Симметричные	Асимметричные
Прогрессирующие	Дистальная сенсомоторная полиневропатия Вегетативная полиневропатия	
Обратимые	Транзиторная гипергликемическая полиневропатия Острая сенсорная полиневропатия Проксимальная моторная невропатия?	Радикулоплексопатия Множественная радикулопатия Краниальные невропатии

Асимметричные формы часто проявляются остро и обычно имеют более благоприятный прогноз. Они могут развиваться на любой стадии СД, в том числе и на ранней. Эти формы часто не зависят от степени нарушения углеводного обмена, и их тяжесть не коррелирует с уровнем гипергликемии. Невропатия с грубым

дефектом может развиваться даже на фоне умеренной гипергликемии. Они чаще возникают у пациентов с СД 2-го типа, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста, и могут не сопровождаться другими осложнениями СД.

Более постепенно развивающиеся *симметричные формы* полиневропатии (например, хроническая сенсомоторная дистальная и вегетативная полиневропатии) чаще возникают у лиц, длительно страдающих СД и имеющих другие его осложнения. Они одинаково часто наблюдаются у пациентов с 1-м и 2-м типами СД, у мужчин и женщин. Их тяжесть в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии.

Основные клинические формы диабетической невропатии

Транзиторная гипергликемическая полиневропатия. Транзиторная (быстро обратимая) гипергликемическая полиневропатия — отдельная форма полиневропатии, обычно отмечающаяся у пациентов с недавно диагностированным или плохо контролируемым диабетом. Она возникает на фоне повышения уровня сахара в крови и выражается в развитии парестезий или дизестезий в дистальных отделах, объективно выявляемых изменений проводимости нервных волокон, которые быстро регрессируют после восстановления эугликемии. Быстрота регресса проявлений полиневропатии свидетельствует о том, что она, скорее, связана с функциональными, а не со структурными изменениями в периферических нервных волокнах. Является ли транзиторная гипергликемическая полиневропатия предвестником или предстадией более стойкого поражения периферической нервной системы, остается неясным.

Хроническая дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия. Хроническая дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия — наиболее частая форма диабетической невропатии, поражающая аксоны сенсорных (в меньшей степени двигательных) волокон и часто сопровождающаяся вегетативной невропатией. Этот тип невропатии, как правило, отражает длительность и тяжесть гипергликемии и зависит от продолжительности диабета и эффективности проводимой антидиабетической терапии, но иногда бывает первым проявлением скрыто протекавшего СД. В момент диагностики СД 2-го типа признаки полиневропатии выявляются более чем

у 10% больных. В целом же она выявляется примерно у 30% больных СД 1-го типа и почти у 40% больных СД 2-го типа. Этот вариант полиневропатии часто сочетается с нефропатией и ретинопатией.

В большинстве случаев хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия протекает с легкими или умеренными расстройствами, и почти у половины больных нет сколько-нибудь существенных субъективных симптомов. Нередко признаки полиневропатии выявляются лишь при неврологическом осмотре. Но у 10–25% больных развиваются выраженные симптомы, требующие терапии.

Полиневропатия, как правило, начинается исподволь, иногда асимметрично и медленно прогрессирует, со временем всегда становясь симметричной. Прогрессирующее течение может иногда прерываться периодами стабилизации или ремиссии различной продолжительности, обычно на фоне улучшения лечения диабета.

У больных СД 1-го типа проявления полиневропатии наиболее быстро нарастают в первые 2–3 года заболевания, после чего скорость прогрессирования заболевания может снижаться. При СД 2-го типа тенденция к прогрессированию проявляется в течение всего заболевания, соответственно выраженность симптомов и изменения электрофизиологических показателей могут более четко коррелировать с длительностью заболевания. Тем не менее, как показывают проспективные исследования, и при СД 2-го типа темп прогрессирования некоторых расстройств бывает неравномерным и может быть более высоким в первые годы болезни.

В клинической картине доминируют нарушения чувствительности в виде ощущений боли, онемения, парестезий в нижних конечностях. Парестезии выявляются как ощущения холода, покалывания, жжения, которые возникают спонтанно или при прикосновении. Боль может быть жгучей, режущей, рвущей, пронизывающей, реже тупой. Часто она отмечается в покое и усиливается в ночное время, нарушая сон. Кожа становится крайне болезненной. В типичных случаях больной не может выносить даже прикосновения шерстяного одеяла, а затем иногда и обычного постельного белья.

Выраженная стойкая невропатическая боль отмечается примерно у 10% больных СД. Боль при диабетической полиневропатии имеет сложный генез. Ее появление связывают