СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ

О.С. Левин, А.Ю. Никитина, А.Ш. Чимагомедова

Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

Распространенность полиневропатий (ПНП) в общей популяции колеблется от 1 до 3 % и достигает 7 % у людей старше 65 лет. В последнее время отмечается тенденция к росту распространенности ПНП, что, вероятно, связано с увеличением продолжительности жизни, а также с ростом распространенности заболеваний, ассоциированных с развитием ПНП. В статье рассмотрены основные виды ПНП, способы их диагностики, а также современные методы лечения.

Ключевые слова: полиневропатия (ПНП), диабетическая полиневропатия, синдром Гийена-Барре, альфа-липоевая кислота, **Нейромидин®**.

Полиневропатия (ПНП) — синдром, характеризующийся диффузным поражением периферических нервных волокон, независимо от того, в состав какого нерва они входят, и проявляющийся относительно симметричной симптоматикой.

В отличие от других форм поражения периферической нервной системы — мононевропатии и множественной невропатии, единицей поражения при которых служит нервный ствол, включающий различные типы волокон — при ПНП возможно относительно избирательное поражение определенного класса нервных волокон. Так, например, избирательное поражение наиболее длинных волокон, характерное для большинства видов ПНП, приводит к опережающему развитию симптоматики со стороны дистальных отделов конечностей, в первую очередь нижних. Но при некоторых формах первоначально страдает краниальная иннервация. Избирательное поражение двигательных волокон проявляется нарастающим тетрапарезом, избирательное поражение толстых миелинизированных сенсорных волокон — нарушением глубокой чувствительности и развитием сенситивной атаксии, а избирательное поражение тонких немиелинизированных нервных волокон — нарушением поверхностных видов чувствительности и вегетативных функций. Иными словами, ПНП — не столько заболевание периферических нервов, сколько заболевание периферических нервных волокон.

Клинически ПНП проявляются вялым периферическим тетрапарезом, арефлексией, нарушением чувствительности (часто по типу «носков и перчаток») и вегетативной дисфункцией, в частности, вазомоторными нарушениями, расстройством потоотделения и другими проявлениями периферической вегетативной недостаточности. Основные симптомы ПНП представлены в таблице 1.

Основные нозологические формы ПНП представлены в таблице 2.

Выделяют ПНП: с первичным поражением осевых цилиндров (аксонопатии); с первичным поражением миелиновой оболочки (демиелинизирующее ПНП); с одновременным поражением миелиновой оболочки и осевых цилиндров.

Аксональная дегенерация встречается значительно чаще, чем демиелинизация (примерно в 70 % случаев) и вызывается нарушением обменных процессов в самом нейроне на фоне системных дисметаболических изменений, интоксикации, алиментарной недостаточности и т.д. Аксональные ПНП характеризуются первоначальным вовлечением дистального отдела волокон с последующей ретроградной дегенерацией. В первую очередь, чаще всего, вовлекаются самые длинные волокна, поэтому первые симптомы обычно появляются на стопе и далее имеют восходящее течение, при этом симптомы на пальцах кистей появляются не раньше, чем они достигнут верхней трети голени. Значительно реже наблюдается опережающее вовлечение коротких волокон и последующее нисходящее течение симптомов. Кроме того, при аксонопатиях возможна избирательность поражения волокон в зависимости от их калибра.

При преимущественном вовлечении тонких (слабомиелинизированных А-дельта и немиелинизированных С-) волокон характерно

Таблица 1

Основные клинические проявления полиневропатий

Симптомы	Негативные	Позитивные
Моторные	Мышечная слабость (тетрапарез илипарапарез) Мышечная гипотония Атрофия мышц	Тремор Крампи Фасцикуляции Нейромиотония
Сенсорные	Гипестезия Сенситивная атаксия	Парестезии Боль Гиперестезия
Сенсомоторные	Арефлексия	Синдром беспокойных ног
Вегетативные	Ортостатическая гипотензия Фиксированный пульс Ослабление моторики ЖКТ Гипорефлекторный мочевой пузырь Гипогидроз или ангидроз Импотенция	Артериальная гипертензия* Тахикардия* Кишечная колика* Гипергидроз**

* Обычно наблюдаются при порфирии (тахикардия может возникать и как негативный симптом, вследствие поражения блуждающего нерва).

** Гипергидроз обычно носит компенсаторный характер и сопровождает ангидроз.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2

Нозологические формы полиневропатий

Группа	Заболевание
Первичные ПНП	
Идиопатические ПНП: воспалительные невоспалительные	СГБ ХВДП Хроническая идиопатическая аксональная ПНП
Наследственные ПНП	Болезнь Шарко–Мари–Тута Наследственные сенсорно-вегетативные невропатии Семейная амилоидная ПНП
Вторичные ПНП	
ПНП при метаболических расстройствах и нарушении питания	Диабетическая ПНП Уремическая ПНП Печеночная ПНП ПНП при дефиците витаминов
ПНП при экзогенных интоксикациях	Алкогольная ПНП ПНП при интоксикации другими веществами Лекарственные ПНП
ПНП при системных заболеваниях	ПНП при диффузных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах ПНП при саркоидозе Диспротеинемические ПНП
ПНП при инфекционных заболеваниях и вакцинациях	ПНП вследствие эндогенного токсикоза (при дифтерии) Постинфекционные воспалительные ПНП (при эпидемическом паротите, кори, инфекционном мононуклеозе, гриппе, ВИЧ-инфекции, нейроборрелиозе) ПНП вследствие прямого повреждающего действия инфекции (лепра, ВИЧ-инфекции) Поствакцинальные ПНП
ПНП при злокачественных новообразованиях	Паранеопластические ПНП

ПНП — полиневропатия; СГБ — синдром Гийена-Барре; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия.

нарушение поверхностной (болевой, температурной) чувствительности, а также вегетативных функций с широким спектром расстройств — от соматовегетативных (нарушения потоотделения, вазомоторные нарушения) до висцеровегетативных (дисфункция сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой и иных систем). Грубое выпадение болевой чувствительности при относительной сохранности двигательных функций может быть причиной постоянной травматизации стоп и сопровождаться развитием плохо заживающих трофических язв на стопах. При преимущественном вовлечении толстых (миелинизированных А-альфа и А-бета) волокон страдают иннервация мышц, глубокая чувствительность, последовательно выпадают сухожильные рефлексы.

По данным электронейромиографии (ЭНМГ), при аксонопатии с вовлечением толстых волокон наблюдается диссоциация между снижением М-ответа и нормальной или незначительно сниженной скоростью проведения импульса по нервам. При игольчатой электромиографии при аксонопатии выявляются признаки денервации и реиннервации.

При демиелинизации первично поражается миелин или образующие его шванновские клетки, в результате возникает блокада или замедление проведения импульсов по нервным волокнам. Возможно одновременное вовлечение как дистальных, так и проксимальных отделов конечностей. В связи с тем, что при демиелинизирующем типе поражения вовлекаются в первую очередь толстые волокна, в клинической картине превалируют двигательные расстройства и нарушения глубокой чувствительности. Рано выпадают сухожильные рефлексы. При ЭНМГ обнаруживаются снижение скорости проведения импульсов по нервам, удлинение дистальной латенции, временная дисперсия или блоки проведения. После устранения причинного фактора восстановление миелиновой оболочки обычно происходит в течение 6–10 недель, что приводит к полному восстановлению функций у значительного числа больных. Тем не менее, при развитии вторичной аксональной дегене-

Таблица 3

Сравнительная характеристика аксонопатий и демиелинизирующих полиневропатий

Признак	Аксонопатии	ДемиелинизирующиеПНП
Начало	Постепенное, реже подострое или острое	Острое, подострое или постепенное
Распределениесимптоматики	Преимущественно вовлечены дистальные отделы конечностей	Вовлечены как дистальные, так и проксимальные отделы конечностей, аксиальные отделы
Сухожильные рефлексы	Могут оставаться сохранными (особенно в проксимальных отделах)	Рано снижаются или выпадают
Атрофия мышц	Развивается рано	Развивается позднее
Нарушение болевой и температурной чувствительности	Может быть выраженным	Обычно легкое или умеренное
Нарушение глубокой чувствительности	Сравнительно редко	Может быть выраженным
Вегетативная дисфункция	Выраженная	Умеренная
Скорость восстановления	В течение нескольких месяцев или лет	В течение 3–9 мес.
Неполное восстановление	Часто	Редко
ЦСЖ	Уровень белка в пределахнормы или умеренно повышен	Белково-клеточная диссоциация
Данные ЭНМГ	Снижение М-ответа в отсутствие признаковдемиелинизации Развитие денервационных реиннервационных изменений Признаки реиннервации	Признаки демиелинизации: снижение скорости проведения, увеличение дистальной латенции, изменение F-ответа, блоки проведения и временная дисперсия Признаки денервации появляются поздно

ПНП — полиневропатия; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ЭНМГ — электронейромиография.

рации прогноз восстановления становится менее благоприятным. При хроническом течении происходит утолщение нервов.

Восстановление при аксонопатиях часто бывает неполным и происходит более медленным путем регенерации аксонов или разрастания концевых веточек сохранившихся аксонов, которые берут на себя функцию утраченных, обеспечивая реиннервацию. Отличительные признаки аксонопатий и демиелинизирующих ПНП суммированы в таблице 3.

В последние годы выделен третий, промежуточный вариант повреждения нервных волокон — нодо-паранодопатия (nodus'ом называют перехват Ранвье). Данный тип поражения характеризуется избирательным вовлечением ганглиозидов, аксоглиальных белков (контактин-1, нейрофасцин-155), ионных каналов, обеспечивающих структурную целостность и функционирование перехватов Ранвье и паранодальной области. Нодо-паранодальная дисфункция возникает при аутоиммунных процессах или в результате энергетической недостаточности (при интоксикациях, метаболических нарушениях, дефиците питания, ишемии). На ранней стадии нодо-паранодальная дисфункция может быть обратима, но в дальнейшем, по мере накопления электрофизиологических и микроструктурных изменений, связанных с ионными каналами, запускает процесс аксональной дегенерации. Соответственно, на раннем этапе при ЭНМГ, как при аксонопатии, снижается амплитуда М-ответа, но при этом может происходить диспропорциональное снижение скорости распространения возбуждения по нервам (особенно нижних конечностей), что нередко ошибочно интерпретируют как признаки демиелинизации. А на более позднем этапе развивается типичная картина аксональной дегенерации.

По течению ПНП делят на острые (развиваются в течение нескольких дней или недель до 1 мес.), подострые (симптоматика достигает максимального развития в течение 1–2 мес.) и хронические (прогрессирование продолжается более 2–3 мес.).

Диагностика. Диагностика ПНП и, особенно, установление ее причины остается трудной задачей. В основе поиска этиологии ПНП должен лежать двойной подход. С одной стороны, анализ симптоматики и течения ПНП, отнесение ее к аксонопатиям или демиелинизирующим невропатиям позволяют значительно сузить спектр возможных причин. С другой стороны, тщательный сбор анамнеза причины этого синдрома. В этот комплекс должны входить: клинический анализ крови, общий анализ мочи, исследование в крови уровня глюкозы, мочевины и креатинина, кальция, печеночных ферментов, рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости, анализ крови на ВИЧ-инфекцию. По показаниям проводят инструментальное исследование желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, тесты на ревматические заболевания.

ЭНМГ позволяет подтвердить наличие ПНП, отдифференцировать аксонопатии от миелинопатий, отследить долгосрочную динамику процесса. При преимущественном вовлечении тонких волокон стандартное электрофизиологическое исследование может не выявлять изменений, и объективизация повреждения нервов возможна посредством количественной оценки порогов восприятия раздражителей разных модальностей и исследования вегетативных функций.

Для тестирования вегетативных функций разработан комплекс проб, наиболее простой и информативной из которых является проба на дыхательную аритмию. У здоровых лиц частота сердечных сокращений (ЧСС) возрастает на вдохе и снижается на выдохе, что опосредуется парасимпатическими влияниями. При ПНП с вовлечением вегетативных волокон аксоны блуждающего нерва, имеющие большую протяженность, часто поражаются уже на ранней стадии заболевания — самая малая (на выдохе) величина ЧСС составляет не менее 15 уд./мин. Нормальный результат обычно исключает наличие вегетативной недостаточности. Для объективной оценки колебаний ЧСС проводят регистрацию электрокардиографии (ЭКГ) на фоне глубокого вдоха и выдоха в течение нескольких минут (частота дыхания должна составлять около 6 в минуту).

Диагностику причины ПНП облегчает наличие сопутствующих неврологических или соматических синдромов (табл. 4).

Даже при максимально тщательном исследовании установить этиологию хронической ПНП удается примерно у 70 % пациентов. Иногда это происходит в силу атипичности клинического течения ПНП или несовершенства дополнительных методов исследования. В таких случаях почти всегда причину удается установить при дальнейшем прогрессировании заболевания — по мере того, как его клинические или лабораторные признаки становятся более отчетливыми.

Однако в значительном числе случаев ПНП неясной этиологии представляет собой отдельную нозологическую форму, при

которой патологический процесс ограничен рамками периферической нервной системы. В случае демиелинизирующей ПНП — это хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ХВДП) и ее варианты, при которых возможна эффективная иммунотерапия. При аксональной невропатии — это идиопатическая хроническая аксональная ПНП, при которой специфическая терапия чаще всего невозможна, либо изолированный васкулит периферической нервной системы, требующий иммунотерапии. Более чем в 30 % случаев причиной ПНП «неясной этиологии» оказываются наследственные ПНП, диагноз которых часто удается подтвердить, лишь обследовав родственников больного либо путем ДНК-диагностики.

Развитие аксональной ПНП возможно в результате отравления тяжелыми металлами (свинцом, ртутью, мышьяком, таллием, кадмием) и другими промышленными соединениями (фосфорорганические соединения, акриламид, сероуглерод, диоксины, этиленгликоль и др.).

Кроме того, ПНП может развиться на фоне приема лекарственных препаратов, таких как амиодарон, винкристин, винбластин, гидралазин, закись азота, интерферон-альфа, литий, метронидазол, нитрофураны, пиридоксин и т.д. В большинстве случаев развивается аксонопатия в виде дистальной симметричной сенсомоторной ПНП [1]. Далее рассмотрены наиболее частые варианты острой и хронической форм ПНП.

Идиопатические воспалительные ПНП

Синдром Гийена-Барре (СГБ) — самая распространенная форма острой ПНП, встречается примерно у 1–2 человек на 100 000 населения в год [2]. СГБ длительное время считался синонимом острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, но в последние годы стало ясно, что в определенной части случаев при СГБ доминирует поражение не миелиновой оболочки, а аксонов (аксональные варианты СГБ). Поэтому корректнее рассматривать СГБ не как единое заболевание, а как гетерогенную группу острых аутоиммунных ПНП, возникающих в результате действия провоцирующего фактора. Фактором, запускающим аутоиммунную реакцию, может быть перенесенная инфекция (кишечная или респираторная, бактериальная или вирусная, в том числе, SARS-CoV-2). Кроме того, роль пускового фактора может также выполнять вакцинация (в том числе, против COVID-19), оперативное вмешательство, травматическое повреждение периферических нервов, переливание крови и т.д.

Основным проявлением СГБ служит быстро нарастающий вялый тетрапарез. Вовлечение краниальной мускулатуры, сгибателей и разгибателей шеи обычно предвещает развитие слабости межреберных мышц и диафрагмы. Выраженный болевой синдром отмечается примерно у половины больных и зачастую на несколько дней опережает появление мышечной слабости. Примерно в половине случаев отмечаются вегетативные нарушения, прежде всего, в виде резких рефлекторных колебаний гемодинамики, с которыми связана значительная часть летальных исходов [3]. Задержка мочеиспускания возможна, но в отличие от поперечного миелита, редко сохраняется более нескольких суток. Сенсорные нарушения обычно бывают дистальными и нетяжелыми, чаще вовлекают поверхностные виды чувствительности. Возможно более или менее симметричное вовлечение двигательных порций практически всех черепных нервов, особенно лицевых. К атипичным вариантам СГБ относят аксональные формы, а также формы, отличающиеся по локализации: синдром Миллера-Фишера (офтальмоплегия, атаксия), фарфарингоцервикобрахиальная форма.

Более чем у 50 % случаев СГБ симптоматика достигает пика в течение 2-х недель и примерно у 80 % пациентов — в течение 3-х недель от начала заболевания. Если симптомы нарастают более 4-х недель, то диагностируют подострую воспалительную ПНП. Всем пациентам необходимо исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), при этом решающее значение имеет не столько повышение уровня белка, сколько отсутствие плеоцитоза (если клиника соответствует СГБ, а цитоз выше 50, то наиболее вероятны карциноматоз или лимфоматоз мозговых оболочек, саркоидоз, ВИЧ-инфекция, нейроборрелиоз с «СГБ-подобным синдромом»).

ХВДП является причиной 5 % ПНП и 10–20 % ПНП «неясного генеза». В отличие от СГБ, ХВДП характеризуется более медленным развитием (фаза прогрессирования обычно продолжается не менее 2 мес.), обычно отсутствуют указания на предшествующую инфекцию, отмечаются более выраженные нарушения чувствительности, в том числе глубокой чувствительности, но реже встречается болевой синдром и дыхательная недостаточность. Описаны варианты с подострым и даже острым началом, напоминающим СГБ, но последующим хроническим течением. Характерно сочетание сенсорных и моторных нарушений. В 10 % случаев

чувствительные нарушения преобладают над двигательными. В 5 % случаев отмечается чисто моторный вариант ХВДП. Описаны асимметричный мультифокальный вариант и даже «мономелический вариант» ХВДП, проявляющийся сенсомоторными нарушениями лишь одной из конечностей, однако их корректнее относить к мультифокальной приобретенной демиелинизирующей сенсомоторной невропатии.

В ЦСЖ выявляется белково-клеточная диссоциация, а при ЭНМГ — признаки демиелинизации. Угроза жизни и потребность в ИВЛ возникают редко, однако прогноз при ХВДП менее благоприятен, чем при СГБ, спонтанные ремиссии обычно не возникают, и для предупреждения рецидивов приходится длительное время принимать иммуносупрессивные средства. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) может выявляться гиперинтенсивность корешков спинномозговых нервов, что может иметь важное диагностическое значение.

По этиологии выделяют первичную (идиопатическую) и вторичную ХВДП, возникающую на фоне злокачественных новообразований, заболеваний крови, инфекций, сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, гепатита, системной красной волчанки и других диффузных заболеваний соединительной ткани, амилоидоза, хронического активного гепатита, воспалительного заболевания толстого кишечника, тиреотоксикоза и др.

При обследовании важно исключить заболевания, которые могут быть связаны с ХВДП: ВИЧ-инфекцию, хронический активный гепатит, лимфому, меланому и другие злокачественные новообразования, миеломную болезнь, макроглобулинемию Вальденстрема, криоглобулинемию, заболевания щитовидной железы и др. Иногда признаки первичного заболевания проявляются спустя несколько месяцев после появления симптоматики ХВДП, поэтому больные с ХВДП нуждаются в повторном комплексном обследовании, особенно при неэффективности терапии.

С помощью адекватной иммунотерапии удается добиться улучшения у 90 % больных ХВДП, однако главная проблема лечения ХВДП заключается в том, чтобы удержать достигнутый положительный результат. В настоящее время существуют три основных средства лечения ХВДП: кортикостероиды, плазмаферез, в/в иммуноглобулин [4].

Независимо от применяемого лечения, критически важное значение имеет раннее начало терапии. Чисто сенсорная и, особенно, чисто моторная формы ХВДП, более резистентны к лечению (особенно кортикостероидами), чем классическая сенсомоторная форма. Регресса симптомов удается добиться путем в/в введения иммуноглобулина, цитостатиков или ритуксимаба. Подобная реакция на иммунотерапию сближает моторную форму ХВДП с мультифокальной моторной невропатией.

Парапротеинемические ПНП

Парапротеинемии — заболевания крови, характеризующиеся гиперпродукцией плазматическими клетками иммуноглобулинов или фрагментов, составляют 5–10 % случаев полиневропатий. Это одна из самых частых причин, выявляющихся при ПНП «неясного генеза». Примерно половина случаев парапротеинемических ПНП связана с гиперпродукцией моноклонального IgM, реже встречаются случаи, связанные с гиперпродукцией IgG и IgA.

ПНП, связанная с IgM-гаммапатией, чаще всего представляет собой медленно прогрессирующее демиелинизирующее заболевание, преимущественно вовлекающее сенсорные волокна и проявляющееся онемением и парестезиями в дистальных отделах конечностей, сенситивной атаксией, арефлексией. ПНП, связанные с IgG- и IgA-гаммапатиями, чаще всего связаны с миеломной болезнью, остеосклеротической миеломой, первичным амилоидозом, солитарной плазмоцитомой. Диагноз может быть подтвержден с помощью иммуноэлектрофореза белков сыворотки и мочи, выявляющего М-градиент.

Диабетические ПНП

Диабетические ПНП — гетерогенная группа гликоневральных синдромов, возникающих у пациентов с сахарным диабетом 1-го (СД1) и 2-го типов (СД2), имеющих различный патогенез, разные варианты течения, часто создающие индивидуальную комбинацию. Наиболее частая форма диабетической ПНП — хроническая дистальная сенсомоторно-вегетативная ПНП, которая возникает примерно у половины больных с СД1 и СД2. При всех формах диабетических ПНП первично страдают аксоны, однако, поскольку в нервных стволах уменьшается число крупных быстропроводящих аксонов, при ЭНМГ могут выявляться признаки, свидетельствующие о демиелинизации, в частности, снижение скорости проведения [5]. Три наиболее важных осложнения, связанных с диабетической ПНП, заключаются в тяжелом болевом синдроме, нарушении вегетативных функций, повыша-

ющем риск летального исхода, и трофических нарушениях с развитием диабетической стопы [6].

Алкогольная ПНП

Выделят два основных типа алкогольной ПНП. Первый — токсический — представляет собой типичную аксонопатию тонких волокон. Начальные проявления токсической формы алкогольной ПНП — боли жгучего характера или парестезии в стопах. Нередко уже в дебюте отмечаются болезненные мышечные спазмы в голенях. Характерны нарушения болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах конечностей, снижение ахилловых рефлексов. Прогрессирует заболевание медленно, со временем развивается умеренная слабость разгибателей пальцев и стоп. Вегетативные нарушения обычно выражены умерено.

Второй тип алкогольной ПНП — тиамин-дефицитный, развивается более драматично и представляет собой аксонопатию с преимущественным поражением толстых волокон. Он характеризуется острым или подострым началом, нередко имитирующим СГБ, вялым тетрапарезом, сенситивной атаксией. Сходство еще более усиливается в силу того, что дебюту заболевания нередко предшествует желудочно-кишечное расстройство, усугубляющее нарушение всасывания тиамина в кишечнике. ПНП обычно сопровождается другими неврологическими или соматическими осложнениями алкоголизма, четко связанными с дефицитом тиамина, например, корсаковским синдромом или кардиомиопатией с преходящей сердечной недостаточностью.

Для диагностики алкогольной ПНП необходимы подробный анамнез с указаниями на злоупотребление алкоголем, клинические признаки и данные ЭНМГ, свидетельствующие об аксонопатии, а также позитивные биомаркеры алкогольного повреждения нервной системы (например, повышение активности гамма-глутаминтранспептидазы).

Общие принципы лечения ПНП

Залогом успешного лечения любых форм ПНП является точная диагностика основного заболевания, позволяющая провести направленную этиотропную и патогенетическую терапию. Например, при диабетической ПНП главным условием эффективности лечения является максимально возможная коррекция гипергликемия. При дизимунных (иммуноопосредованных) ПНП, которые включают как идиопатические воспалительные ПНП (СГБ, ХВДП), так и ПНП, связанные с васкулитами и иными системными заболеваниями, показана иммунотерапия. Этиотропные и патогенетические подходы к лечению наиболее частых форм ПНП представлены в таблице 5.

Таблица 5

Этиотропная и патогенетическая терапии при наиболее частых формах полиневропатий

Заболевание	Этиотропная и/или патогенетическая терапия
СГБ	Плазмаферез, в/в иммуноглобулин
ХВДП	Кортикостероиды, плазмаферез, в/в иммуноглобулин, цитостатики, таргетные препараты (например, ритуксимаб)
Диабетическ ие ПНП	Нормализация уровня сахара (противодиабетическая терапия), нейрометаболическая терапия (а
Алкогольная ПНП	Прекращение употребления алкоголя, витамин B_1 в комплексе с другими витаминами группы В
Другие токсические и лекарственные ПНП	Прекращение контакта с токсическим веществом, отмена лекарственного средства, методы детоксикации
Печеночная ПНП	Нейрометаболические средства
Уремическая ПНП	Коррекция почечной недостаточности
Порфирийная ПНП	Препараты гема, высокие дозы глюкозы
ПНП при дефиците витаминов	Соответствующие витамины
Паранеопластическая ПНП	Оперативное, лучевое или химиотерапевтическое воздействие на первичную опухоль; кортикостероиды, в/в иммуноглобулин
Диспротеинемическая ПНП	Плазмаферез, в/в иммуноглобулин, кортикостероиды, цитостатики
ПНП при васкулитах	Кортикостероиды, цитостатики, в/в иммуноглобулин, плазмаферез, таргетные препараты
ПНП при клещевом боррелиозе	Цефалоспорины III поколения, пенициллин в/в
ПНП при ВИЧ-инфекции	Антиретровирусная терапия

ПНП — полиневропатия; СГБ — Синдром Гийена-Барре, ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; α-ЛК — альфа-липоевая кислота.

Чаще всего лечение начинают с преднизолона в дозе 1–1,5 мг/кг/сут. (до 100 мг в день). После достижения эффекта (обычно через 3–4 недели) дозу начинают осторожно снижать, постепенно переходя на прием препарата через день (например, 80–100 мг через день). После достижения эффекта осуществляют медленное снижение дозы (на 10 мг в месяц до 20 мг через день, далее на 2,5 мг каждые 2–3 недели).

В тяжелых случаях лечение начинают с высокой дозы метилпреднизолона (1000 мг в/в капельно на 200 мл 5 % глюкозы в течение 3–5 дней), после чего пере ходят на прием преднизолона внутрь. При малой эффективности или непереносимости назначают цитостатики. С тем чтобы избежать длительного приема кортикостероидов и цитостатиков, прибегают к плазмаферезу или в/в иммуноглобулину, которые обеспечивают быстрое улучшение, но для закрепления необходимо регулярное проведение соответствующих процедур.

Однако даже после самого тщательного обследования, почти в трети случаев ПНП, явную причину установить не удается. В подобной ситуации важно действовать по определенному алгоритму, последовательно решая возникающие клинические проблемы. Основные лечебные мероприятия, выполнение которых необходимо при различных вариантах ПНП, представлены в таблице 6. В каждом случае ПНП неясного происхождения следует подумать о возможности ее токсического происхождения, в связи с чем необходимо удалить потенциальные токсические факторы, в том числе из числа лекарственных препаратов, которые принимает больной.

При любой тяжелой ПНП на первый план выходит задача поддержания жизненно важных функций организма, прежде всего дыхания и кровообращения. Решение этой задачи у больных с ПНП имеет свои особенности, прежде всего связанные с развитием вегетативной дисфункции [7].

Для многих ПНП характерна тенденция к спонтанному восстановлению, которое часто бывает практически полным, особенно при демиелинизирующих ПНП. В связи с этим задача предупреждения, раннего распознавания и своевременной коррекции осложнений, которые могут помешать спонтанному восстановлению (например, тромбоз глубоких вен голени и тромбоэмболия легочной артерии, формирование контрактур, развитие компрессионных невропатий), приобретает особое значение.

Так как под маской «ПНП неясного происхождения» может скрываться дизиммунная воспалительная невропатия или невропатия, связанная с васкулитом, при которых эффективна иммунотропная терапия (кортикостероиды, плазмаферез или в/в иммуноглобулин, в качестве средств 2-го ряда препараты моноклональных антител или цитостатики), следует тщательно исключать эти заболевания. При малейших клинических проявлениях, заставляющих их заподозрить, возможно проведение пробной терапии.

Многие варианты ПНП связаны с метаболическими расстройствами, поэтому более быстрая скрупулезная комплексная коррекция метаболического и эндокринного статуса — непременный компонент лечения.

Развитие ПНП различной природы может быть опосредовано некоторыми универсальными механизмами, связанными с нарушениями метаболических процессов в теле нейронов и их аксонах (в частности, окислительным стрессом), расстройством аксоплазматического тока, дефицитом трофических факторов.

Таблица 6

Основные лечебные мероприятия при ПНП

1. Поддерживать жизненно важные функции организма.
2. Удалить возможные токсические факторы.
3. Провести коррекцию системных метаболических нарушений.
4. Восполнить дефицит витаминов и питательных веществ.
5. При идиопатических воспалительных невропатиях и васкулитах назначить иммунотропную терапию (плазмаферез, в/в иммуноглобулин, кортикостероиды, цитостатики).
6. Рассмотреть целесообразность назначения нейрометаболических и нейротрофических средств.
7. Адекватно контролировать болевой синдром.
8. Проводить коррекцию вегетативной дисфункции и предупреждать соматические осложнения.
9. Осуществлять активную поэтапную реабилитацию, включающую лечебную гимнастику, массаж, методы физиотерапии.
10. Обеспечить психологическую поддержку больного.

В связи с этим для лечения ПНП могут применяться препараты патогенетического действия, способные повлиять на эти универсальные процессы, в частности, препараты с антиоксидантным действием, прежде всего препараты альфа-липоевой кислоты (α-ЛК), способные ослаблять проявления окислительного стресса [8]. Кроме того, α-ЛК предупреждает ингибирование активности NO-синтетазы и усиливает кровоток в эндоневрии, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульса по нерву.

Другой подход к нормализации универсальных нейрометаболических процессов, связанных с нарушением метаболизма в периферических нервных волокнах связан с применением витаминов группы В. Хотя их лечебный эффект не может считаться окончательно доказанным, накопленный клинический опыт и экспериментальные данные свидетельствуют в пользу его эффективности. Так, при диабетической ПНП механизм действия тиамина может быть связан со способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии. В небольших контролируемых исследованиях был продемонстрирован некоторый положительный эффект гамма-линоленовой кислоты, ацетил-L-карнитина, витамина Е.

Основными условиями успешного лечения неврологических осложнений алкоголизма являются отказ от алкоголя и полноценное сбалансированное питание. Назначение препаратов группы В, особенно тиамина, у больных с алкогольной невропатией восполняет возникший дефицит и, восстанавливая активность ключевых ферментов, позволяет приостановить прогрессирование ПНП и способствует более полному и быстрому восстановлению. Поскольку недостаточность тиамина, как и других витаминов группы В, развивается во многом из-за нарушения их всасывания, лечение в тяжелых случаях целесообразно начинать с парентерального введения тиамина (2–3 мл 5 % раствора в/м; в комплексе с другими витаминами группы В), после достижения улучшения переходят на прием внутрь бенфотиамина в дозе 300 мг в сутки.

Для лечения невропатического болевого синдрома возможно назначение антидепрессантов, прежде всего трициклических препаратов или ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, антиконвульсантов, в тяжелых случаях — препаратов трамадола.

Важное значение у пациентов с вегетативной ПНП имеет коррекция периферической вегетативной недостаточности. Для уменьшения ортостатической гипотензии рекомендуется спать с высоким изголовьем, использовать эластичные колготки, употреблять больше соли, снизить дозу или отменить прием сосудорасширяющих средств и диуретиков [11].

Еще одним универсальным препаратом для лечения, прежде всего демиелинизирующих ПНП может служить **Нейромидин®** — средство из группы аминопиридинов [9]. Являясь блокатором потенциал-зависимых калиевых каналов, **Нейромидин®** ускоряет проведение импульсов через демиелинизированные участки волокон и тем самым уменьшает выраженность неврологических симптомов [10]. Кроме того, препарат служит обратимым ингибитором ацетил- и бутирилхолинэстеразы и может уменьшать хроническую усталость, способствуя более эффективной реабилитации больных с острыми и хроническими вариантами дизиммунных ПНП. В нескольких контролируемых исследованиях показана также способность **Нейромидина®** уменьшать сенсомоторную симптоматику при диабетической ПНП. **Нейромидин®** назначается по 1–2 мл 1,5 % раствора в/м в течение 15 дней с последующим приемом внутрь по 20 мг 2 раза в день в течение 2–6 мес. Согласно экспериментальным данным, **Нейромидин®** может также стимулировать нейропластичность. Блокируя быстрые калиевые каналы, препарат может способствовать нормализации возбудимости аксонов, особенно в области перехватов Ранвье, где концентрируются калиевые каналы, и тем самым предупреждать на ранней стадии развитие необратимой аксональной дегенерации (в том числе, при диабетической ПНП). При этом надо учитывать, что в демиелинизированных участках нервных волокон количество калиевых каналов, активация которых способствует гипервозбудимости соответствующих участков нервных волокон и последующей их дегенерации, увеличивается в несколько раз.

При ПНП, в отличие от миелопатии, длительная задержка мочеиспускания наблюдается сравнительно редко. Тем не менее, применение нейромидина может улучшать степень опорожнения мочевого пузыря.

Литература

1. Hanewinckel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. European journal of epidemiology 31 (1), 5-20, 2016.
2. Sejvar, J. J., Baughman, A. L., Wise, M. & Morgan, O. W. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 36, 123–133 (2011).

3. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. The Lancet, 2021.
4. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 90 (9), 981-987, 2019.
5. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. Endocrine reviews 40 (1), 153-192, 2019.
6. Левин О.С., Ильясова Ф.Н. Диабетическая ПНП: классификация, феноменология, диагностика, принципы лече- ния. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2016; 1: 37–43.
7. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, van Doorn PA, Dourado ME. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. Nature Reviews Neurology 15 (11), 671-683, 2019.
8. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, Nguyen BDT, Nguyen KT, Kulkantrakorn K, Deerochanawong C. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. Journal of Diabetes Investigation 12 (4), 464-475, 2021.
9. Dietrich M, Hartung H-P, Albrecht Ph. Neuroprotective Properties of 4-Aminopyridine. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e976. doi:10.1212/NXI.0000000000000976
10. Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин СП., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А. Нейромидин в клинической практике 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО "Медицинское информацион¬ное агентство", 2016, 60 стр.
11. Левин О.С. ПНП. М.МИА, 2016 – 3 изд. – 476 С. [Levin OS. Polyneuropaties. M.:MIA; 2016 (in Russ)].

Current concepts of diagnosis and management of polyneuropathies

O.S. Levin, A.Y. Nikitina, A.Sh. Chimagomedova
Department of Neurology GBOU DPO RMAPO of the Ministry of Health of Russia

Abstract. The prevalence of polyneuropathies in the general population ranges from 1 to 3 % and reaches 7 % in people over 65 years. Recently, there has been a trend towards an increase in the prevalence of polyneuropathies, which is probably due to an increase in life expectancy, as well as an increase in the prevalence of diseases associated with the development of polyneuropathies. The article discusses the main types of polyneuropathies, methods of their diagnosis and current management of polyneuropathies.

Keywords: polyneuropathy, diabetic polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, alpha-lipoic acid, **Neuromidin®**.