



# Оглавление

|   |     |
|---|-----|
| Предисловие к изданию на русском языке .....  | 7   |
| Предисловие к изданию на английском языке .....   | 8   |
| Посвящение .....  | 11  |
| Авторы .....  | 12  |
| Список сокращений и условных обозначений .....  | 17  |
| Введение .....  | 19  |
| <b>РАЗДЕЛ I. НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ</b> .....   | 21  |
| <b>Глава 1.</b> Невропатия тонких волокон ( <i>Камал Чемали, Салим М. Хайек и Томас К. Челимски</i> ) .....   | 23  |
| <b>Глава 2.</b> Постгерпетическая невралгия ( <i>Сриниваса Н. Райя, Ронен Шехтер и Рэйми Амсаха</i> ) .....   | 42  |
| <b>Глава 3.</b> Тригеминальная невралгия и другие виды лицевой боли ( <i>Кевин Э. Форенкамп, Эфтон Л. Хассетт, Грегори М. Фигг, Дженнифер Свит и Джонатан Миллер</i> ) .....  | 68  |
| <b>Глава 4.</b> Синдром запястного канала ( <i>Башар Катирджи и Бинит Дж. Шах</i> ) .....   | 98  |
| <b>РАЗДЕЛ II. БОЛЬ В МЫШЦАХ, СУСТАВАХ И СУХОЖИЛИЯХ</b> .....  | 107 |
| <b>Глава 5.</b> Миофасциальный болевой синдром ( <i>Роберт Гервин</i> ) .....   | 109 |
| <b>Глава 6.</b> Боль при ревматологических заболеваниях ( <i>Дэвид Г. Боренштайн, Филип Р. Аппель и Джозеф Синьорино</i> ) .....  | 136 |
| <b>Глава 7.</b> Тендинопатии ( <i>Трой Хеннинг и Джинн М. Лэкэм</i> ) .....   | 166 |
| <b>РАЗДЕЛ III. БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ В ОБЛАСТИ ПОЗВОНОЧНИКА</b> .....  | 187 |
| <b>Глава 8.</b> Дискогенная боль ( <i>Ирина Л. Мельник, Ричард Дерби, Бинит Дж. Шах и Джейсон Эубанкс</i> ) .....   | 189 |
| <b>Глава 9.</b> Поясничная фасеточная боль ( <i>Мишель Гофелд, Джеймс П. Робинсон, Джон Дж. Ханлон и Бинит Дж. Стах</i> ) .....   | 215 |
| <b>Глава 10.</b> Болевой синдром при патологии крестцово-подвздошного сочленения ( <i>Самуэль Л. Холмес, Стивен П. Кохен, Мишель-Флинн Л. Каллен, Кристофер Д. Кенни, Гарольд Дж. Вайн и С. Авери Дэвис</i> ) ..... | 232 |
| <b>Глава 11.</b> Стеноз поясничного отдела позвоночного канала ( <i>Джон Д. Маркман и Киран Нандигам</i> ) .....  | 259 |
| <b>Глава 12.</b> Смещение межпозвоночных дисков в поясничном отделе позвоночника ( <i>Мехул Дж. Десаи, Джеффри Д. Петерсон, Джозеф О'Брайен, Мэтью Кириак и Чили Латти</i> ) .....                                  | 276 |
| <b>Глава 13.</b> Синдром грушевидной мышцы ( <i>У. Эван Риверс, Онорио Т. Бензон и Бинит Дж. Шах</i> ) .....  | 297 |
| <b>Глава 14.</b> Расстройства, связанные с хлыстовой травмой шеи, и фасеточная боль в шейном отделе позвоночника ( <i>Джеффри Д. Петерсон, Гириш Падманабхан и Мехул Дж. Десаи</i> ) .....                          | 308 |
| <b>Глава 15.</b> Корешковая боль в шейном отделе позвоночника ( <i>Ян Ван Зундерт, Дитер М. Дж. Пюскенс, Петен Халлет, Коэн Ван Боксем и Бинит Дж. Шах</i> ) .....  | 324 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Глава 16.</b> Боль в грудном отделе позвоночника<br>( <i>Шриф Костанди, Яшар Эшраги и Надь Мехаил</i> ).....  | 331 |
| <b>РАЗДЕЛ IV. ВИСЦЕРАЛЬНАЯ БОЛЬ</b> .....  | 357 |
| <b>Глава 17.</b> Хроническая тазовая боль ( <i>Томас К. Челимски,<br/>Джеффри Джаната, Сьюзи Ас Сани, Фрэнк Ф. Ту и Денни Золноун</i> ).....                       | 359 |
| <b>РАЗДЕЛ V. БОЛЬ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ</b> .....  | 369 |
| <b>Глава 18.</b> Паллиативное лечение боли при раке ( <i>Меллар П. Дэвис,<br/>Гарольд Гофорт и Пэм Гамиер</i> ).....   | 371 |
| <b>РАЗДЕЛ VI. ПРОЧИЕ ПАТОЛОГИИ</b> .....   | 401 |
| <b>Глава 19.</b> Головная боль ( <i>Хосейн Ансари и Самер Нароуз</i> ).....  | 403 |
| <b>Глава 20.</b> Комплексный регионарный болевой синдром<br>( <i>Салим М. Хайек, Бинит Дж. Шах, Мехул Дж. Десаи, Говард С. Смит<br/>и Томас С. Челимски</i> )..... | 413 |
| <b>Глава 21.</b> Фибромиалгия ( <i>Говард С. Смит, Ким Д. Джонс,<br/>Дэниэл Дж. Клаув и Бинит Дж. Шах</i> ).....   | 433 |
| Предметный указатель.....  | 450 |

# Невропатия тонких волокон

Камал Чемали, Салим М. Хайек и Томас К. Челимски

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

48-летний пациент обратился в клинику с жалобами на чувство жжения в пальцах обеих ног, которое появилось 3 мес назад и со временем стало охватывать всю стопу вплоть до лодыжки. Он отрицает, что в прошлом испытывал подобное, но признал, что за последний год поправился на 25 фунтов (11 кг) в связи с перееданием и отсутствием активности.

При исследовании мышечная сила — в норме. Наблюдалась умеренная гипестезия в ответ на булавочный укол и температуру в конечностях до щиколоток, двусторонне и симметрично. Чувствительность к вибрации и проприорецепция не нарушены. Согласно шкале Национального института неврологических нарушений и инсультов, коленным рефлексам присвоена оценка 2+, а ахилловым рефлексам присвоена оценка 1+. Его походка не изменена, проба Ромберга показала отрицательный результат.

## ВОПРОСЫ

1. Каково определение и патофизиология невропатии тонких волокон (НТВ)?
2. Как оценивают пациента с вегетативной НТВ?
3. В чем заключаются дифференциальная диагностика и рекомендации по проверке при НТВ?
4. Как лечится НТВ?
  - А. Облегчение боли.
  - Б. Практический контрольный список для лечения ортостатической гипотензии.

## КАКОВО ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕВРОПАТИИ ТОНКИХ ВОЛОКОН?

Нередко в практике работы с хроническими болями встречаются случаи периферической полинейропатии, которая затрагивает тонкие волокна, опосредующие вегетативные и болевые функции. В действительности считается, что у большинства пациентов с полинейропатией имеется некоторое нарушение функций тонких волокон [1], которое зачастую недостаточно учитывается. Чаще всего вегетативная дисфункция сопутствует полинейропатии с поражением немиелинизированных тонких С- и Ад-волокон. Мы рассматриваем это явление как НТВ. Жалобы на НТВ обычно делятся на два основных вида: первый заключается в поражении преимущественно вегетативных нервов с жалобами на утрату функции (также именуется «*негативными симптомами*»), например онемение, ортостатическая гипотензия или нарушение функции кишечника и мочевого пузыря, а второй включает в себя поражения преимущественно чувствительных нервов с жалобами на усиление функций (также именуется «*положительными симптомами*»), например жгучая боль, стянутость, парестезия и т.п. Во многих случаях НТВ сопутствуют оба вида жалоб. В данном анализе мы вернемся к рассмотрению наиболее распространенных форм НТВ, выделив их проявления, оценку и методы терапии.

Данный случай является классическим примером периферической невропатии, затрагивающей нервные волокна, опосредующие восприятие боли и температуры в большей степени, чем остальные сенсорные модальности. Тонкие, немиелинизированные С-волокна и тонкомиелинизированные Ад-волокна содействуют передаче сигналов двух основных категорий:

- 1) *афферентных* сигналов, включая соматическую и висцеральную боль, висцеральное состояние (например, барорецептор, хеморецептор и т.д.) и температуру;
- 2) *эфферентных автономных* сигналов, включая симпатические и парасимпатические нервы, проходящие ко всем органам, и их сосудистые ложа, а также нервы в кишечнике.

В частности, эти волокна иннервируют эпидерму, подкожную сосудистую сеть и потовые железы в дерме. Чрезмерная и эктопическая активность эпидермальных С-волокон (соматических С-волокон) происходит в результате повреждения аксона, что приводит к болезненному жжению или ощущению покалывания. Такие проявления называют «положительными» невропатическими симптомами, поскольку они возникают в результате патологической *гиперактивности* нервных клеток. По мере прогрессирования заболевания, являющегося причиной поражения С-волокон, последние начинают дегенерировать, и в результате их патологической *гипоактивности* возникают такие «отрицательные» симптомы, как утрата ощущения покалывания или температурных ощущений. С клинической точки зрения положительные и отрицательные симптомы отличаются следующим: положительные симптомы привлекают к себе внимание, в то время как отрицательные симптомы проявляются лишь тогда, когда человек осознает, что не может выполнить определенную функцию. Поражение С-волокон вплоть до подкожной сосудистой сети приводит к вазомоторным изменениям, ощущению тепла, покраснению или побледнению и, возможно, отеку. Поражение С-волокон потовых желез (судомоторные волокна) может приводить к развитию атипичного потовыделения, такого как гипер- или гипогидроз. При клиническом анализе НТВ в первую очередь следует определить, поражены ли оба типа С-волокон, т.е. афферентные (сенсорные) и эфферентные (вегетативные), или же нарушение затронуло только волокна одного типа. Например, наличие вазомоторных изменений и судомоторных симптомов, сопутствующих соматической симптоматике, дает основания подозревать генерализованное нарушение с поражением всех типов С-волокон. Поражение вегетативных С-волокон можно выявить путем тести-

рования таких вегетативных функций, как сердечно-сосудистая, зрачковая, судомоторная, или других функций. Поражение может затронуть и желудочно-кишечный тракт, в том числе эндокринную часть поджелудочной железы, что может привести к набору веса. Обследование пациента обязательно должно включать в себя тщательную оценку на предмет диабета или нарушения толерантности к глюкозе при помощи соответствующего теста (более подробное описание приведено далее в данной главе).

При последующем опросе пациент признался, что временами его стопы краснеют, а кожа покрывается пятнами. Он также сообщил, что они становятся сверхчувствительны к прикосновениям и он испытывает неприятные ощущения при соприкосновении с постельным бельем. Он отрицал какие-либо изменения в потовыделении на стопах, хотя и заметил, что временами они становятся слишком горячими и сухими. Он также подтвердил, что в большинстве случаев испытывает головокружение, когда резко встает со стула или с кровати по утрам, но при этом не теряет сознание. Он отрицал какие-либо изменения в работе желудочно-кишечного тракта, но испытывал нарушение эрекции в течение последних 6 мес.

Эта дополнительная информация не была предоставлена пациентом добровольно и могла бы быть упущена из виду, если бы врач не задал ему эти конкретные вопросы. Зачастую пациенты не связывают эти симптомы с сенсорными нарушениями или даже эти симптомы между собой. Сложившаяся картина позволяет предположить, что генерализованная вегетативная дисфункция является неотъемлемой частью НТВ. Возникновение ортостатических головокружений дает основания подозревать гипотензию и дефицит симпатической иннервации на уровне периферической сосудистой сети. Периферические кровеносные сосуды сужаются под воздействием симпатической нервной системы. В нормальных условиях всплеск симпатической активности вызывает сужение сосудов в качестве рефлекторной реакции на вставание и скопление венозной крови, что приводит к вре-

менному резкому снижению артериального давления (АД). Этот барорефлекс позволяет АД вернуться в исходное состояние в течение нескольких секунд. В случае дефицита периферической симпатической активности на уровне периферической сосудистой сети рефлекторная вазоконстрикция не происходит эффективным образом, что приводит к снижению АД и симптомам ортостатической гипотензии, таким как головокружение и (в более тяжелых случаях) обморок. Эректильная дисфункция возникает в результате периферической парасимпатической денервации артерий пещеристого тела полового члена [2]. С клинической точки зрения у такого пациента можно подозревать как вегетативную, так и сенсорную НТВ.

Дополнительное обследование выявило частоту сердечных сокращений 100 ударов в минуту, повышенную чувствительность к уколу, тактильную аллодинию и вазомоторные изменения симметрично в обеих стопах. В темноте диаметр зрачков равен 6 мм и лишь слабо сужался до 5 мм. Другие отклонения не обнаружены.

Влияние дисфункции вегетативной нервной системы на органы-мишени происходит в результате потери баланса между двумя ее отделами, т.е. симпатической и парасимпатической нервными системами. Первая вызывает учащение сердцебиения, а последняя замедляет сердцебиение. Аналогичным образом зрачок находится под уравновешенным воздействием этих двух систем. Парасимпатическая система вызывает сужение зрачка, а симпатическая система вызывает его расширение. Снижение парасимпатического тонуса зрачка приводит к относительному повышению симпатического тонуса, что вызывает мидриаз с вялым сужением зрачка. Таким образом, становится понятно, что у данного пациента возможна кардиовагальная аномалия сердца, ведущая к начальной тахикардии и парасимпатической дисфункции в зрачке, которая в свою очередь ведет к относительному мидриазу и слабому сужению зрачка. Эти изменения занимают центральное место в тестировании вегетативной нервной системы, описание которого приведено далее в этой главе.

Кроме того, симпатическая дисфункция периферических нервов, дорсальных корешковых ганглиев и задних рогов спинного мозга приводит к сенситизации и аллодинии. Повреждение периферических С-волокон порождает целый ряд событий с изменениями типов каналов, представленных на нейрональных мембранах. Пораженные С-волокна имеют натриевые каналы с нижним порогом и меньшим рефрактерным периодом, что обуславливает их более легкую стимуляцию и повышенный частотный разряд, а некоторая инактивация некоторых калиевых каналов дестабилизирует мембрану, что приводит к нарушению аксонального транспорта. В тех случаях, когда имеется грубое повреждение нерва и происходит существенная экспрессия фактора роста нервов в дорсальных корешковых ганглиях, симпатические волокна могут образовывать нефизиологические синапсы с клетками дорсальных корешковых ганглиев и способствовать симпатической стимуляции ноцицептивных сенсорных афферентных клеток. Этот механизм раскрывает роль вегетативной нервной системы в генерации и сохранении боли [3]. Дальнейшие изменения происходят в заднем роге спинного мозга, приводя к усилению ноцицептивных сигналов на уровне задних рогов спинного мозга [4].

Таким образом, диагностирование НТВ с сенсорными и вегетативными свойствами как симпатического, так и несимпатического характера в различных органах-мишенях осуществляется в результате тщательного изучения анамнеза пациента в сочетании с подробным неврологическим исследованием функций сенсорных и вегетативных тонких волокон.

## ОЦЕНКА ПАЦИЕНТА С ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕВРОПАТИЕЙ ТОНКИХ ВОЛОКОН

Оценка пациента с подозрением на НТВ заключается в:

- 1) установлении диагноза периферической полиневропатии;
- 2) оценке на предмет наличия измеримой вегетативной дисфункции;
- 3) определении этиологии заболевания.

## Подтверждение предполагаемой невропатии тонких волокон

Существуют четыре вида тестирования: электродиагностическое исследование, автономное исследование, в том числе количественный тест судомоторного аксон-рефлекса, тест на внутриэпидермальную плотность нервных волокон и количественное сенсорное тестирование (КСТ).

### ЭЛЕКТРОДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Электродиагностическое исследование, ранее известное как электромиография (ЭМГ), состоит из двух частей: исследования скорости проведения по нерву и игольчатой ЭМГ. Технические данные этих методик можно найти в специальной литературе. Данный метод, по сути, направлен на диагностирование поражений крупных миелинизированных нервных волокон. Соответственно, предполагается, что результаты электродиагностики будут нормальными или лишь в минимальной степени нарушенными при истинной периферической полиневропатии тонких волокон.

### КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ТЕСТ СУДОМОТОРНОГО АКСОН-РЕФЛЕКСА

Этот метод направлен на тестирование симпатического холинергического постганглионарного судомоторного нерва [15]. Как и подразумевает его название, данное тестирование заключается в стимуляции судомоторного нерва в одном местоположении и регистрации реакции потовыделения на расстоянии. Основопологающий принцип заключается в стимуляции нервного окончания (иннервация потовой железы) с последующей выработкой потенциала ретроградного действия вдоль аксона до достижения коллатерального (ответвляющегося) аксона, иннервирующего другую потовую железу. Потенциал действия затем распространяется на этот коллатеральный аксон и индуцирует выделение ацетилхолина в его окончании, которое в свою очередь вырабатывает реакцию потовыделения, которая регистрируется и количественно анализируется. Количественный тест судомоторного аксон-рефлекса может показать атипичный результат в связи с аномалией в любой из следующих пяти анатомических областей:

- область 1: стимулированное пресинаптическое окончание судомоторного нерва;
- область 2: постганглионарный аксон судомоторного нерва;
- область 3: коллатеральный аксон;
- область 4: окончание коллатерального аксона или синаптическая щель;
- область 5: потовая железа, реакция которой регистрируется.

Данный тест широко используется в качестве чувствительного маркера дистальной автономной невропатии, так как реакция зависит от целостности постганглионарного сегмента судомоторного нерва. Поскольку он представляет собой количественное определение, то также позволяет определить переход от дистальной к проксимальной части, что обеспечивает хорошее решение на раннем этапе заболевания. При НТВ он выявляет нарушения у 50–80% пациентов [6, 7]. В последних публикациях поставлена под сомнение истинная «нормальность» теста среди здоровых контрольных субъектов. Несмотря на то что еще слишком рано делать однозначные выводы, могут потребоваться некоторые изменения в проведении самой процедуры или коррекция показателей здоровых контрольных субъектов [7a].

Результаты этого теста считаются атипичными при следующих состояниях.

- Диабетическая сенсорная НТВ [6], при которой тест весьма чувствителен.
- Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС; рефлекторная симпатическая дистрофия), при которой результаты теста могут быть преувеличены или уменьшены [8].
- Старение (только слегка сниженные реакции) [9].
- Генерализованные состояния, влияющие на вегетативную нервную систему, такие как генерализованная вегетативная недостаточность [10], синдром постуральной ортостатической тахикардии [11], паркинсонизм и мозжечковые нарушения с дизавтономией [12], множественная системная атрофия и прогрессирующая вегетативная недостаточность [13]. Следует отметить последние состояния, при которых теории, предполагающей нормальную реакцию на количественный тест судомоторного ак-

сон-рефлекса, противоречат полученные наблюдения. Объяснением тому была предложена постганглионарная дегенерация.

- Одновременный прием определенных препаратов, в частности антихолинергических препаратов и трициклических антидепрессантов (ТЦА) [14].

Тест является гендерно-чувствительным. Обычно у женщин наблюдается более низкая потовая реакция, чем у мужчин [15]. Количественный тест судомоторного аксон-рефлекса считается высокочувствительным тестом для обнаружения постганглионарной автономной невропатии.

#### *ПЛОТНОСТЬ ВНУТРИЭПИДЕРМАЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН*

За последнее десятилетие появилось все больше отчетов о применении пункционной биопсии кожи и количественного определения плотности внутриэпидермальных нервных волокон в качестве диагностического инструмента при периферической нейропатии. Эта методика, впервые разработанная в Каролинском институте в Швеции [16], в дальнейшем была усовершенствована крупными центрами, которые первыми использовали ее в клинической практике, главным образом это Университет Миннесоты [17] и Университет Джона Хопкинса [18]. Данная методика обеспечивает визуализацию эпидермальных, дермальных и автономных судомоторных нервных волокон, окружающих потовые железы. Недавно рабочей группой при содействии Европейской федерации неврологических обществ были разработаны руководящие принципы применения биопсии кожи при периферической нейропатии [19].

А. Трехмиллиметровая пункционная биопсия. Эта биопсия является безопасной, вызывает минимальное кровотечение и не требует наложения швов при условии соблюдения должной осторожности. Рекомендованными для биопсии участками являются дистальная часть голени и проксимальная часть бедра. Эти участки позволяют оценивать дистальную периферическую нейропатию и обеспечивают информацию о зависящем от продолжительности процессе.

Б. Окрашивание белковым генным продуктом 9,5, убиквитин-карбокси-терминаль-

ной гидролазой, которая окрашивает все типы аксонов. Биоптат сразу же фиксируют в холодном фиксаторе (2% пиридоксальфосфат) в течение не более 24 ч при температуре 4 °С, затем выдерживают в криозащитном растворе в течение одной ночи и последовательно разрезают замораживающим микротомом или криостатом. После каждой биопсии получают примерно 55 вертикальных срезов толщиной 50 мкм. Наиболее распространенными методами иммуноокрашивания являются светлопольная иммуногистохимия и непрямая иммунофлуоресценция с конфокальной микроскопией или без нее. Количественное определение плотности внутриэпидермальных нервных волокон выполняют по изображениям, полученным путем укладки 16 подряд выполненных срезов 2 мкм друг на друга для создания эпидермиса стандартной длины от 1 до 3 мм.

Внутриэпидермальные нервные волокна должны подсчитываться при сильном увеличении (40×) как минимум в трех срезах из каждой биопсии. Подсчитываются только те волокна, которые пересекают барьер между дермой и эпидермисом, кроме вторичного ветвления. Это спорный аспект, так как некоторые центры также включают в подсчет свободные фрагменты нервов в эпидермисе, даже если они не пересекают этот барьер. Для вычисления плотности внутриэпидермальных нервных волокон подсчитанное число волокон в срезе делят на длину среза и выражают как внутриэпидермальные нервные волокна/мм [20].

В. Диагностическая эффективность и прогностическая ценность биопсии кожи с линейным подсчетом внутриэпидермальных нервных волокон при диагностике НТВ очень высоки. Светлопольную микроскопию использовали для установления предельных значений или значений плотности эпидермиса, но для подсчета волокон допустимым методом является иммунофлуоресценция. Всегда имеются и должны использоваться нормативные сведения о возрасте, поле, расовой принадлежности и анатомической структуре. В различных исследованиях нормальная плотность внутриэпидермальных нервных волокон в об-



ласти голени варьировалась между  $17,4 \pm 7,4$  и  $33,0 \pm 7,9$ /мм.

Г. Оценка морфологических изменений, таких как отек, ветвление и фрагментация аксонов, может иметь прогностическую значимость при развитии нейропатии. Остается неясным, можно ли диагностировать НТВ только на основании отека.

Д. Существует взаимосвязь между биопсией кожи и другими нейрофизиологическими тестами (преимущественно исследованиями проводимости икроножного нерва при нейропатиях толстых волокон), в то время как плотность внутриэпидермальных нервных волокон является более чувствительным параметром, чем ЭМГ, при диагностике НТВ. Сообщается, что существует линейная корреляция между потенциальной амплитудой медиального подошвенного сенсорного нерва и плотностью внутриэпидермальных нервных волокон [21]. При проведении КСТ плотность внутриэпидермальных нервных волокон в большей степени была обратно пропорциональна порогу болевой чувствительности к теплу, чем к охлаждению [22, 23]. Существенная корреляция существует между сниженной плотностью внутриэпидермальных нервных волокон и аномальными показаниями количественного теста судомоторного аксон-рефлекса [24], что также согласуется с нашим собственным опытом.

Общий вывод заключается в том, что биопсия кожи более чувствительна, чем исследования проводимости икроножного нерва или биопсия икроножного нерва для диагностики НТВ, и хорошо коррелирует с количественным тестом судомоторного аксон-рефлекса, порогом болевой чувствительности к теплу при проведении КСТ и, вероятно, с исследованиями проводимости медиального подошвенного нерва. Ее следует выполнять только специально обученному персоналу в сертифицированных лабораториях по исследованию кожных нервов.

Совсем недавно исследователи в Миннесотском университете предложили использовать метод вакуумных кожных волдырей, т.е. минимально инвазивную методику, в качестве потенциального диагностического инструмента для исследования НТВ. Было установлено, что этот метод сопоставим с би-

опсией кожи для определения плотности эпидермальных нервных волокон [25].

Рекомендация:

- биопсию кожи в качестве первоочередной диагностической проверки на НТВ можно рекомендовать при условии нормальных показателей электродиагностики (электродиагностического исследования или ЭМГ). Но если результаты электродиагностики согласуются с диагностикой периферической нейропатии, это свидетельствует о поражении толстых волокон, и соответственно, в этом случае биопсия кожи может обеспечить дополнительную информацию о состоянии тонких волокон.

Описанные далее методы могут обеспечить дополнительную диагностическую информацию в сложных случаях.

#### *КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СЕНСОРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ*

Данная методика была подробно описана Фрушторфером и соавт. [26]; она заключается в измерении порогов болевой чувствительности к холоду, теплу и жару путем поочередного применения горячих и холодных раздражителей к коже. Пациента при этом просят нажимать на переключатель каждый раз, когда он/она ощущает холод, тепло или боль. Результаты сравнивают с опубликованными нормативными значениями в зависимости от пола и возраста, и значения выше 95-го перцентиля считаются аномальными. С недавних пор отмечен повышенный интерес к этой методике, ее чувствительность сравнивают с чувствительностью определения плотности внутриэпидермальных нервных волокон при обнаружении НТВ. Результаты варьируются, однако в недавно проведенном исследовании с участием 67 пациентов с истинной НТВ проверка КСТ выявила менее 50% случаев, согласующихся с нашей практикой [27]. Кроме того, КСТ не может определить местонахождение поражения, поскольку разрушение тонких термочувствительных волокон в любой точке их пролегания, включая таламус, может изменить пороги чувствительности.

#### *ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНАЯ ПОТОВАЯ ПРОБА*

С помощью терморегуляторной потовой пробы проверяется целостность всего центрального и периферического судомоторного

пути. Термин «центральный» включает в себя преганглионарные симпатические волокна, интермедалатеральные пути, бульбоспинальные пути и гипоталамус. Термин «периферический» охватывает постганглионарные судомоторные волокна и симпатический ствол [28]. Данный тест основан на том допущении, что максимальная потовая реакция прямо пропорциональна локальной температуре кожи и внутренней температуре [28]. Таким образом, тест состоит в пассивном повышении внутренней температуры тела и температуры кожи в потовой камере с постоянным поддержанием температуры и влажности окружающего воздуха при помощи инфракрасных ламп и визуальной оценке распределения потовыделения по различным участкам тела («схема потовыделения»). Терморегуляторное потовыделение зависит от возраста и пола [29], и терморегуляторная потовая проба не исключение. Были описаны несколько вариантов потовыделения у здоровых лиц и у лиц с различными видами вегетативной дисфункции, и знание этих вариантов играет важную роль для правильной постановки диагноза. Наиболее типичными являются «периферические» схемы, указывающие на утрату потоотделения в зоне нижних конечностей и кистей рук (по типу «перчаток и носков»), и их полная противоположность, «центральные» схемы, с сохранением потовыделения по дистальным частям конечностей. Другие схемы включают в себя «радикулярную» с полосками отсутствия потовыделения, указывающими определенные дерматомы, в частности в области грудной клетки, как обычно наблюдается при ганглионите или радикулите, и «обрывочную», с утратой потовыделения местами, как обычно наблюдается при проказе. Миелопатическая схема означает потерю потовыделения, четко разграниченную под определенным спинальным сегментарным уровнем. Для ознакомления доступны очень подробные обзоры всех перечисленных вариантов [28].

### **Подтверждение наличия измеримой вегетативной дисфункции**

Подтверждение получают в независимой лаборатории путем выполнения проверок автономной функции. Судомоторную авто-

номную функцию проверяют при помощи количественного теста судомоторного аксон-рефлекса и терморегуляторной потовой пробы, однако наличие вегетативной дисфункции также оценивают на различных уровнях и в различных органах, в основном на сердце и сосудистой системе.

Сердце и его различные структуры иннервируются как симпатической, так и парасимпатической нервной системой. Аналогичным образом периферическая сосудистая система получает волокна от обоих отделов вегетативной нервной системы. При этом симпатические волокна преимущественно действуют на уровне периферической сосудистой системы, в то время как парасимпатические волокна мало воздействуют на нее.

Реакции сердца и периферических кровеносных сосудов на различные тесты, описанные в данной главе, являются рефлекторно-компенсаторными. Иными словами, снижение АД приводит к рефлекторному повышению частоты сердечных сокращений и рефлекторной вазоконстрикции, а при повышении АД происходит обратное. Аfferентные волокна этого рефлекторного пути берут начало на уровне барорецепторов синуса сонной артерии, артериальных стенок, аортальной дуги, сердечных механорецепторов и легочных рецепторов растяжения. Повышение аfferентной активности приводит к снижению симпатической эfferентной активности и/или повышению парасимпатической эfferентной активности, и наоборот [30].

#### **РЕГИСТРАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ МЕТОДОМ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ**

Для регистрации давления методом фотоплетизмографии используют инфракрасный датчик, который с помощью манжеты прикрепляют к пальцу для определения его объема крови. Через компьютеризированную сервосистему АД регистрируется при каждом сердечном сокращении и точно отражает внутриартериальное давление [31]. Эту методику полезно использовать при обнаружении внезапных изменений в гемодинамике в результате автономного компенсаторного рефлекса. Ее широко используют при тестировании глубокого дыхания, выполнения пробы Вальсальвы и ортостатической пробы.

## Реакция частоты сердечных сокращений на глубокое дыхание

Вариабельность реакции частоты сердечных сокращений на глубокое дыхание, т.е. один из наиболее часто выполняемых тестов сердечной вегетативной иннервации, легко выполняется и обеспечивает точные, специфические и воспроизводимые результаты измерения сердечной функции блуждающего нерва [32, 33].

Измерения вариабельности частоты сердечных сокращений получают при помощи обычной ленты электрокардиограммы, выполняемой во время глубокого дыхания пациента в положении лежа на спине [32].

### Проба Вальсальвы

Еще одним часто используемым тестом сердечно-сосудистой автономной функции является реакция частоты сердечных сокращений на пробу Вальсальвы. Она заключается в точно синхронизированном форсированном выдохе на преодоление сопротивления с последующим ослаблением давления, что приводит к серии гемодинамических изменений, которые регистрируются и анализируются. Эти изменения традиционно делят на четыре фазы, из которых только фаза II (фаза форсированного выдоха) и фаза IV (фаза сброса давления) имеют клиническую значимость [34]. Пробу Вальсальвы, точный, специфический и воспроизводимый метод измерения автономной функции [33], определяют как отношение максимальной частоты сердечных сокращений во время фазы II (симпатическая) к минимальной частоте сердечных сокращений во время фазы IV (парасимпатическая). Проба Вальсальвы служит хорошим показателем нарушения как парасимпатической, так и симпатической системы.

### Ортостатическая проба на поворотном столе

Ортостатическая проба на поворотном столе отличается от пробы в положении стоя, так как а) является пассивной и, соответственно, не требует двигательной команды для мозга и б) обычно выполняется под углом 70, а не 90 градусов, что снижает роль активности икроножной и бедренной мышц. Соответственно, она является более точной, чем обычная ортопроба в положении стоя в качестве проверки ортостатической переносимости. Пациент находится в положении лежа

на поворотном столе, и показатели его АД и частоты сердечных сокращений замеряются в течение всего времени, которое требуется для получения стабильных, фоновых показателей (не менее 5–10 мин). Затем стол с пациентом наклоняют на 70 градусов без наклона головы и постоянно измеряют изменения в частоте сердечных сокращений и АД в течение 10–40 мин, в зависимости от показаний к тесту. Затем пациента возвращают в положение лежа на спине и регистрируют те же самые жизненно важные показатели до тех пор, пока они не совпадут с исходными данными. Как правило, наблюдается первоначальное падение систолического АД на 5–10 мм рт.ст. и повышение диастолического АД в таком же объеме. Аналогичным образом частота сердечных сокращений повышается постепенно, обычно менее чем на 20 уд./мин. Изменчивость частоты сердечных сокращений по мере наклонов отражает целостность парасимпатической сердечной функции блуждающего нерва и симпатической сердечной функции адренергического нерва, в то время как изменчивость АД отражает состояние симпатической сердечно-сосудистой функции. Этот тест служит «золотым стандартом» оценки рефлекторного (нейрокардиогенного) обморока, нейромедиаторного (или вазовагального) обморока, синдрома постуральной ортостатической тахикардии и ортостатической гипотензии [35].

Автономное тестирование данного пациента позволило выявить следующее: количественный тест судомоторного аксон-рефлекса показал снижение потовыделения в области стоп и лодыжек. Биопсия кожи выявила снижение плотности внутриэпидермальных нервных волокон в дистальной и проксимальной частях ноги. Сердечно-сосудистые автономные тесты показывают аномально низкое соотношение «Вдох:Выдох» во время тестирования частоты сердечных сокращений при глубоком дыхании и сниженное отношение коэффициента Вальсальвы, что указывает на наличие дефекта блуждающего нерва в области сердца. Ортостатическая проба на поворотном столе в норме. Был сделан вывод, что результаты оценки согласуются с наличием НТВ с поражением:

- 1) чувствительных волокон (биопсия кожи);
- 2) судомоторных эфферентных автономных волокон (снижение судомоторного аксонального рефлекса);
- 3) сердечных парасимпатических волокон блуждающего нерва (слабая реакция на глубокое дыхание).

## Поиск этиологии

Главной целью оценки НТВ является устранение или стабилизация состояния при этом нарушении за счет эффективного лечения, основанного на точной диагностике. Лечение нейропатии также подразумевает лечение первопричины, если она известна. В случае обнаружения возможной этиологии будет считаться, что именно она стала причиной нейропатии, несмотря на тот факт, что причинная связь с ней может быть и не доказана, и патология получит соответствующее название (например, диабетическая автономная НТВ, амилоидная НТВ, аутоиммунная автономная НТВ и т.д.). Если этиологию невозможно установить, автономную НТВ называют «идиопатической». Исходя из нашего опыта, последняя составляет около 30% всех случаев автономной НТВ.

## В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕРКЕ ПРИ НЕВРОПАТИИ ТОНКИХ ВОЛОКОН?

### Метаболические, токсические и генетические причины

#### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Тонкие волокна зачастую являются первыми периферическими нервами, вовлеченными в патологический процесс при сахарном диабете, и поражаются у 50–70% пациентов [31], а сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе является наиболее распространенной патологией, связанной с НТВ, и насчитывает около 50% случаев НТВ [38]. Они проявляются клинически как «позитивные симптомы», такие как субъективное ощу-

щение жжения, холода, стреляющей боли или стянутости в дистальных частях конечностей. Нарушение толерантности к глюкозе само по себе или нарушенная гликемия натощак в отсутствие истинного диабета зачастую связаны с НТВ. Это было продемонстрировано в течение последних лет в рамках нескольких исследований [36–39]. Недавно проведенное исследование Хоффмана–Снайдера и соавт. показало, что двухчасовой пероральный глюкозотолерантный тест превосходит исследование глюкозы крови натощак при диагностике НТВ в связи с нарушением метаболизма глюкозы [38]. Кроме того, исследование динамики показало, что тонкие волокна были больше всего поражены у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе без диабета, в то время как у пациентов с диабетом были больше поражены толстые волокна [40]. Поскольку нарушение толерантности к глюкозе зачастую является предшественником диабета, эти наблюдения указывают не только на зависимость «доза–эффект» между степенью тяжести нарушения метаболизма глюкозы и степенью периферической нейропатии, но и дают основания предполагать вероятность постепенного развития от поражения тонких волокон на ранней стадии заболевания в дальнейшем поражение толстых волокон по мере прогрессирования заболевания. Несмотря на то что связь между нарушением толерантности к глюкозе и НТВ является практически несомненной, остается неясным, является ли нарушение толерантности к глюкозе отдельным причинным фактором, а не ковариантом вместе с другими факторами, относящимися к так называемому *метаболическому синдрому* [41]. Нарушение толерантности к глюкозе связано как с сенсорной, так и с автономной НТВ, при этом вероятно, что судомоторные волокна поражаются первыми [42, 43]. Согласно критериям Американской диабетической ассоциации, результат перорального глюкозотолерантного теста считается нормальным, если уровень глюкозы натощак составляет менее 110 мг/дл, а уровень глюкозы через 2 ч составляет менее 140 мг/дл. Нарушение толерантности к глюкозе определяли как двухчасовой постглюкозный уровень (пероральная нагрузка 75 г), составляющий от 140 до 200 мг/дл [44], с последующим приемом внутрь 75 г глюкозы, как правило, спустя

6–12 ч состояния натошак. Нарушенную гликемию натошак переопределили по критериям Американской диабетической ассоциации, пересмотренным с 2003 г., как концентрацию глюкозы в сыворотке натошак, составляющую от 100 до 126 мг/дл [45].

Рекомендации:

- выполнять двухчасовой пероральный глюкозотолерантный тест (75 г глюкозы) каждому пациенту с симптоматической НТВ;
- не полагаться на гликированный гемоглобин как на диагностический критерий диабетической НТВ, поскольку этот показатель может быть в норме даже при наличии нарушения толерантности к глюкозе у пациента;
- при обследовании пациента на предмет НТВ следует отдавать предпочтение пероральному глюкозотолерантному тесту, а не простому анализу уровня глюкозы в крови натошак.

Пациент прошел полное обследование на предмет этиологии заболевания, состоящее из расширенного анализа крови натошак. Все анализы дали отрицательные или нормальные результаты, кроме аномального результата глюкозотолерантного теста, который дал основания предположить диагноз ранее недиагностированного сахарного диабета. Полученный результат гликированного гемоглобина составил 7,1%, что подтвердило данный диагноз.

#### ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Исследование шести пациентов, проведенное МакМанисом и соавт. [46], позволило сделать предположение о существовании связи между гиперлипидемией (в частности, гипертриглицеридемией) и НТВ, однако с момента данного исследования мало что было написано об этом. Исходя из своего опыта, мы также связываем эти два состояния, поскольку в некоторых случаях сталкиваемся с изолированной гипертриглицеридемией у пациентов, которым, если бы не она, диагностировали бы идиопатическую НТВ. Известно, что гипертриглицеридемию связывают с нарушением толерантности к глюкозе, и оба этих нарушения в настоящее время являются ча-

стью так называемого метаболического синдрома [47]. Однако мы считаем, что изолированная гипертриглицеридемия у пациентов с НТВ является ценным наблюдением и должна исследоваться тщательнее, так как гипертриглицеридемия является поддающимся лечению состоянием, и в этом случае нейропатия может быть устранена. Еще одна неопределенность заключается в уровнях триглицеридов, необходимых для провоцирования НТВ. В исследовании МакМаниса у пациентов эти уровни составляли вплоть до 800 мг/дл. Необходимо изучить слегка или умеренно повышенные уровни (200–400 мг/дл) на предмет их воздействия на периферические С и Ад-волокну.

Рекомендация:

- устанавливать уровень триглицеридов у каждого пациента и принимать соответствующие лечебные меры в случае его повышения (>200 мг/дл).

#### АЛКОГОЛЬ И ТОКСИНЫ

Точно установлено, что злоупотребление алкоголем служит причиной периферической нейропатии, и эта патология затрагивает примерно 60% алкоголиков. В рамках недавно проведенного исследования Замбелис и соавт. попытались провести дифференцирование между нейропатией тонких волокон и толстых волокон при алкоголизме. В своем исследовании с участием 98 пациентов они обнаружили, что примерно 12% пациентов страдают только НТВ, 20% пациентов имеют нейропатию толстых волокон, а у 25% пациентов — смешанная полинейропатия [48]. По общему признанию, чем больше продолжительность злоупотребления алкоголем, тем больше вероятность поражения толстых волокон. Также недавно проведенное исследование позволило предположить, что медиаторы гипоталамо-гипофизарной и симпатoadреналовой осей воздействуют на сенсорные нейроны при индуцировании и сохранении алкогольной болевой периферической нейропатии, и развитие этой болевой нейропатии успешно блокируется у подопытных крыс при помощи удаления надпочечников и введения агониста глюкокортикоидного рецептора — мифепристона [49].

Согласно тщательному обзору НТВ, проведенному Лакомисом, среди наиболее рас-

пространенных токсинов только метронидазол связан с НТВ. В своей практике мы также сталкивались с тем, что таклипаксел вызывает автономную нейропатию, а большинство других химиотерапевтических и экологических токсинов вызывают нейропатию толстых волокон [50].

Рекомендации:

- выполнять токсикологические анализы мочи и крови при подозрении на алкоголизм у пациента с НТВ;
- опрашивать пациента обо всех препаратах, которые он/она принимает в текущее время и принимал(а) в прошлом, включая сведения о токсическом воздействии и облучении.

#### НАРУШЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В медицинской литературе не установлена однозначная причинно-следственная связь между НТВ и нарушениями щитовидной железы. Однако в исследовании, недавно проведенном в Норвегии, сообщается о присутствии симптомов НТВ у пациентов с гипотиреозом [51].

Рекомендация:

- исследование функции щитовидной железы у пациентов с НТВ не является абсолютной рекомендацией.

#### ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>

Несмотря на то что дефицит кобаламина чаще всего приводит к нейропатии толстых волокон и не существует четко задокументированной причинно-следственной связи между дефицитом витамина В<sub>12</sub> и соматической НТВ, все же известно, что автономная нейропатия может развиваться на фоне дефицита витамина В<sub>12</sub>. Бейцке и соавт. провели исследование с участием 21 недиабетического пациента с этим дефицитом и обнаружили, что у этих пациентов имелись аномальные автономные сердечно-сосудистые рефлексy, аналогичные тем, которые наблюдаются у пациентов с диабетической автономной нейропатией [52]. Кроме того, дефицит витамина В<sub>12</sub> может быть напрямую связан с ортостатической гипотензией посредством ненейропатического механизма. Это может происходить сразу же после общей анестезии и требует стремительного возмещения В<sub>12</sub>. При этом не-

известно, способен ли дефицит витамина В<sub>12</sub> вызывать автономную периферическую болевую НТВ.

Рекомендация:

- не существует никаких убедительных доказательств связи между НТВ и дефицитом витамина В<sub>12</sub>, однако, если присутствуют автономные симптомы и признаки, целесообразно определить уровень В<sub>12</sub>, и, если он составляет менее 350 нг/дл, необходимо прибегнуть к его быстрому восстановлению.

#### НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПРИЧИНЫ

Существование достоверного семейного анамнеза НТВ у пациентов с НТВ описано несколькими авторами [6, 24, 53]. Наиболее распространенными наследственными состояниями, связанными с НТВ, являются врожденные сенсорные автономные нейропатии I–V. Врожденная сенсорная автономная нейропатия III также известна как *семейная вегетативная дизаутономия*, нарушение, при котором особенно страдают висцеральные афферентные рецепторы, такие как баро- и хеморецепторы, что приводит к весьма характерным автономным проявлениям с выраженными колебаниями АД и болью в области живота. Эти состояния были подробно изучены [53a].

Болезнь Фабри — это редкое X-сцепленное рецессивное состояние, вызванное снижением лизосомальной  $\alpha$ -галактозидазы А и последующим хранением гликолипидов (например, в головном мозге, почках, коже и периферических тонких нервных волокнах). Основными клиническими проявлениями являются гипогидроз, приступы боли и периферическая нейропатия. Этому состоянию обычно сопутствует сильная соматическая и висцеральная жгучая боль, а также характерное поражение кожи, называемое «*ангиокератомой туловища*» (чешуйчатые красные или красно-синие макулы на грудной клетке). Было проведено подробное изучение тонких волокон при этом состоянии, которое показало преимущественную потерю С- и Ад-волокон, что проявляется как нарушение болевой и температурной чувствительности при сохранении глубокой чувствительности (вибрация и проприоцепция) [56]. Судя по всему, это происходит даже при гетерозиготных состояниях (женщины-носители) [57].