

## Сравнительный анализ клинических и электронейромиографических показателей у пациентов с вторичной полиневропатией

Королёва Е.С., Цыренжапова Р.Б., Алифирова В.М., Новикова Н.С.

## Comparative analysis of clinical and electroneuromyographic indicators in patients with secondary polyneuropathy

Korolyova Ye.S., Tsyrenzhapova R.B., Alifirova V.M., Novikova N.S.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Королёва Е.С., Цыренжапова Р.Б., Алифирова В.М., Новикова Н.С.

Анализ клинических и электронейромиографических показателей двух групп пациентов с вторичной полиневропатией показал, что при диабетической невропатии страдают периферические нервы нижних конечностей, тогда как при полиневропатии смешанного генеза (паранеопластической и токсической) в патологический процесс одновременно вовлекаются нервные волокна как нижних, так и верхних конечностей.

**Ключевые слова:** диабетическая невропатия, паранеопластическая полиневропатия, аксонопатия, демиелинизация, онкоконевральные антигены.

Analysis of clinical and electroneuromyographic performance of two groups of patients with secondary polyneuropathy showed that diabetic neuropathy affects the peripheral nerves of the lower extremities, whereas in polyneuropathy of mixed etiology (paraneoplastic and toxic) in the pathological process involved both nerve fibers, the low and upper extremities.

**Key words:** diabetic neuropathy, paraneoplastic polyneuropathy, axonopathy, demyelinating, onconeural antigens.

УДК 616.85-031.13-036.87-07

### Введение

Заболеваемость полиневропатией составляет 40 случаев на 100 тыс. населения в год и является причиной стойкой нетрудоспособности и глубокой инвалидизации больных [2]. Сахарный диабет (СД) и злокачественные новообразования представляют собой важную медико-социальную проблему и весьма актуальны в патогенезе поражения периферических нервных волокон. По данным Государственного регистра, на 1 января 2011 г. в России по обращаемости зарегистрировано 3 млн 121 тыс. больных СД, из них 90% — пациенты, страдающие СД 2-го типа. В России в 2008 г. раком легкого заболели около 57 тыс. человек, умерли около 53 тыс. человек (35% от общей смертности при злокачественных опухолях). Рак легкого занимает 1-е место по смертности среди мужчин как в

России, так и в мире. Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в России. В 2008 г. в России зарегистрировано 52 469 новых случаев РМЖ, с 2003 г. прирост заболеваемости РМЖ составил 13,4%.

Поражение нервной системы обнаруживается у 30—90% больных СД. Диабетическая невропатия (ДН) — это самое распространенное осложнение хронической гипергликемии, клиническая картина которого складывается из нарушений двигательных и чувствительных функций конечностей. В патогенезе развития ДН имеют место сосудистое повреждение, активация полиолового шунта и недостаточность миоинозитола, неферментативное гликозилирование белков и оксидативный стресс [7, 10]. Паранеопластическая полиневропатия (ППНП) составляет 1% всех полиневропатий, возникает у 3—8% больных раком легкого, мо-

лочной железы, яичников и желудка. Установлено, что поражение периферических нервов не связано со сдавлением опухолью, метастатической диссеминацией, побочными эффектами радиотерапии и химиотерапии.

В основе ППНП лежит аутоиммунный ответ, запускаемый паранеопластическими антигенами, которые синтезируются раковыми клетками. Ответная продукция онкофетальных аутоантител и их взаимодействие с нормальными белками нервных волокон, идентичными паранеопластическим антигенам, влечет за собой возникновение неврологического дефицита. Клиническая симптоматика сенсорно-моторной полиневропатии минимум за 6 мес предшествует обнаружению первичной опухоли почти у 50% пациентов [5, 6, 8]. Большая группа современных цитостатиков, используемая в лечении патогномичных для ППНП форм рака, индуцирует клинически значимые, дозолимитирующие проявления нейротоксичности. Развивается периферическая токсическая полиневропатия, являющаяся результатом нарушения микротубулярной архитектоники аксонов, диффузной или сегментарной демиелинизации нейронов или дегенерации их тел [9].

Цель исследования — провести сравнительный анализ клинических и электронейромиографических показателей для дифференциальной диагностики вторичных полиневропатий.

## Материал и методы

В настоящем исследовании приняли участие 40 женщин с диагнозом «полиневропатия», установленным согласно принятым в 1999 г. критериям ВОЗ, за период с 01.01.2011 г. по 30.11.2011 г. Участники исследования были разделены на две группы. В I группу вошли 20 пациенток отделения эндокринологии и диабетологии на базе клиник Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), средний возраст которых составил  $(61,8 \pm 9,5)$  года, страдающие полиневропатией в течение  $(5,0 \pm 1,1)$  года. Критериями включения в I группу служили: наличие СД 2-го типа (СД-2) в стадии компенсации, симптоматики периферической полиневропатии. Другие заболевания центральной и периферической нервной системы на момент обследования отсутствовали. Во II группе находились 20 пациенток отделения химиотерапии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск), средний возраст которых составил  $(52,7 \pm 5,4)$  года, а длительность

полиневропатии —  $(2,8 \pm 2,8)$  года. Критериями включения во II группу явились гистологически подтвержденный рак молочной железы без метастатического поражения головного и спинного мозга, не менее пяти проведенных курсов химиотерапии цитостатиками, клинические признаки поражения периферических нервов без других неврологических заболеваний в анамнезе.

Всем больным была проведена электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей на аппарате «Нейрон-спектр 4ВП» с помощью программы «Нейро-МВП» (фирма «Нейро-Софт», Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0 for Windows. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения достоверности различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$  Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критерию Шапиро—Уилки. Математическую обработку результатов исследования выполняли с использованием описательных статистик: медиана  $Me$  и интерквартильный размах (в виде 25-го и 75-го перцентилей,  $Q_1 — Q_3$ ) — для данных, не соответствующих нормальному закону распределения; среднее значение  $M$  и стандартное отклонение  $\sigma$  — для нормально распределенных данных. Для анализа количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна—Уитни [1, 3, 4].

## Результаты и обсуждение

Полученные данные демонстрируют, что среди пациенток I группы 40% имели жалобы на онемение и боли тянущего характера в нижних конечностях, у 30% доминировал болевой синдром, 20% страдали от эпизодов онемения, и только 10% женщин отмечали постоянную слабость в ногах, усиливающуюся при физической нагрузке ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Преобладание

жалоб со стороны соматосенсорной нервной системы среди больных СД-2 (90%) связано с тем, что при ДН аксоны сенсорных волокон поражаются в большей степени, чем двигательных. Происхождение боли у половины участниц является результатом феномена обкрадывания, который заключается в том, что быстрые изменения содержания глюкозы ведут к изменениям реологических свойств крови, нарушению кровотока, открытию артериовенозных шунтов и развитию ишемии эндоневрия.

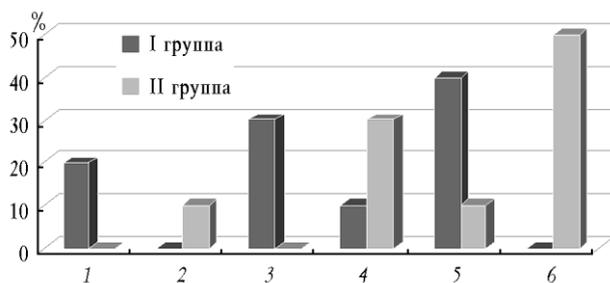


Рис. 1. Особенности жалоб пациенток с разными формами полиневропатий, участвовавших в исследовании: 1 — онемение; 2 — слабость; 3 — боль; 4 — онемение и слабость; 5 — онемение и боль; 6 — слабость, боль, онемение

При анализе неврологического статуса обнаружено, что у всех женщин I группы верхние конечности в патологический процесс не были вовлечены (рис. 2). Этот факт объясняется свойственным для ДН восходящим процессом ретроградной аксональной дегенерации, начинающимся с самых длинных аксонов. Мышечная сила в ногах оказалась снижена до 4—5 баллов у 60% пациенток ( $p > 0,05$ ). Симметричное снижение сухожильных рефлексов нижних конечностей имело место у 70% участниц ( $p > 0,05$ ). Среди них у 30% отсутствовали только ахилловы рефлексы и у 30% наряду с ахилловыми не вызывались коленные рефлексы с двух сторон ( $p > 0,05$ ). Данная картина является следствием гликирования миелина, когда развивается демиелинизация и нарушение проводимости нервных волокон. Снижение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах ног отмечалось у 90% больных ( $p > 0,05$ ). Глубокая чувствительность страдала у 70% женщин ( $p < 0,05$ ).

Поражение сенсорной сферы принято связывать с раздражением или повреждением тонких немиелинизированных С-волокон, проводящих болевую, температурную чувствительность и наиболее восприимчивых к изменениям активности метаболических процессов.

Анализ показателей электронейромиографии показал наличие аксонопатии наряду с демиелинизирующим процессом у 60% пациенток и только аксонопатию у 40% ( $p > 0,05$ ) (рис. 3). У всех больных с ДН страдают исключительно периферические нервы нижних конечностей, как двигательные, так и чувствительные.

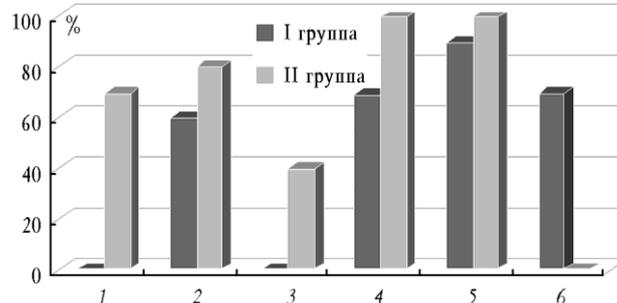


Рис. 2. Распределение клинических симптомов полиневропатии в исследуемых группах: 1 — снижение силы в руках; 2 — снижение силы в ногах; 3 — снижение сухожильных рефлексов рук; 4 — снижение сухожильных рефлексов ног; 5 — нарушение поверхностной чувствительности; 6 — нарушение глубокой чувствительности

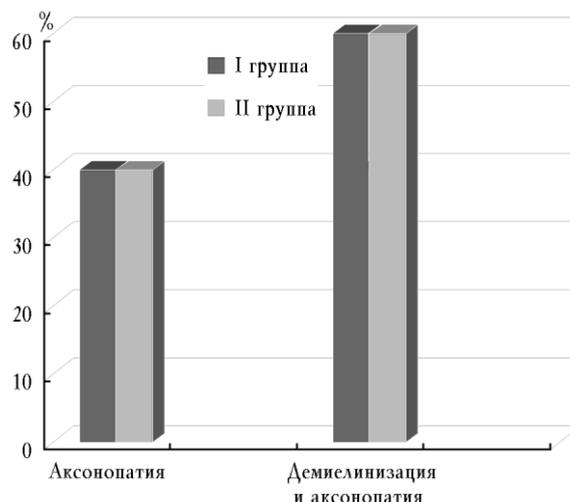


Рис. 3. Оценка патологических процессов нервных волокон в исследуемых группах

Половина женщин II группы предъявляли жалобы на онемение конечностей, ноющие боли и постоянную слабость в ногах, 30% — на онемение и слабость, 10% беспокоила только слабость, и 10% отмечали онемение кистей и стоп ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 1). Жалобы на слабость в конечностях имели место у 60% женщин, что характерно для ППНП, возникающей при раке молочной железы, в связи с преимущественным поражением моторных волокон анти-Ri нейрональными антителами. В данной группе пациентов полиневропатия имеет смешанный генез (паранеопластический и

токсический), поэтому жалобы на нарушение чувствительности, выясненные у 90% больных, являются преимущественно манифестацией нейросенсорных симптомов после химиотерапии цитостатиками. Установлено снижение мышечной силы в руках у 70% участниц ( $p < 0,05$ ), при этом у 10% из них она оценивалась на 4 балла и у 60% — на 3 балла ( $p < 0,05$ ). Снижение силы мышц нижних конечностей наблюдалось у 80% женщин, из которых 60% имели силу 4 балла, и у 20% больных она оценивалась на 3 балла ( $p > 0,05$ ). Глубокие рефлексы с верхних конечностей оказались симметрично снижены у 40% пациентов ( $p < 0,05$ ). Рефлексы нижних конечностей были снижены симметрично у 100% обследуемых II группы ( $p < 0,05$ ). При этом выпадение коленных и ахилловых рефлексов наблюдалось у 10% больных, отсутствие только ахилловых рефлексов с двух сторон — у 20%, остальные 70% имели только снижение коленных рефлексов ( $p < 0,05$ ). Данная клиническая картина, по-видимому, связана с взаимодействием анти-Ri антител с белками нервных волокон, идентичными Ri антигенам, что приводит к сегментарной демиелинизации и даже валлеровской дегенерации.

Нарушение поверхностной чувствительности по типу «перчаток» и «носок» имело место у всех больных II группы ( $p > 0,05$ ). Установлено, что периферические аксоны не имеют гематоэнцефалического барьера, поэтому метаболиты цитостатиков путем прямой диффузии проникают в нервные волокна из окружающей интерстициальной жидкости и аккумулируются в них, вызывая повреждение внутриклеточного белка тубулина, а также кинезина и актина. В результате нарушается структура и функция микротрубочек и развивается аксонопатия сенсорных волокон. В патогенезе ППНП также отмечено поражение чувствительных нервов ко-

нечностей. Глубокая чувствительность оставалась интактной у 100% обследуемых II группы ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 2). По данным электронейромиографии, аксонопатия и демиелинизация были выявлены у 60% больных и исключительно аксонопатия у 40% женщин ( $p > 0,05$ ) (рис. 3). Среди пациенток II группы 90% имели поражение нервных волокон как верхних, так и нижних конечностей, и у 10% в патологический процесс вовлекались только дистальные отделы ног ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).



Рис. 4. Особенности поражения периферических нервов в группах пациентов с полинейропатией

При сравнительном анализе данных электронейромиографии в исследуемых группах выявлен ряд особенностей (таблица).

Показатели моторного ответа в исследуемых группах (Me (Q<sub>1</sub>—Q<sub>3</sub>))

Признак	Полинейропатия		p
	I группа	II группа	
Амплитуда <i>n. suralis</i> справа	16,6 (11,0—26,2)	82,1 (25,8—166,6)	<b>0,013</b>
Амплитуда <i>n. suralis</i> слева	23,4 (7,6—38,3)	47,6 (19,1—107,4)	<b>0,045</b>
Скорость проведения по <i>n. suralis</i> справа	57,4 (42,1—80,0)	26,3 (21,9—61,0)	<b>0,045</b>
Скорость проведения по <i>n. suralis</i> слева	71,4 (40,0—75,8)	51,5 (21,6—69,6)	0,226
Амплитуда моторного ответа <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> справа <i>predplusna</i>	1,4 (0,6—3,6)	1,3 (0,8—2,5)	0,940
Амплитуда моторного ответа <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> справа <i>fibularis</i>	1,2 (0,3—3,1)	0,8 (0,4—1,5)	0,496
Амплитуда моторного ответа <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> справа <i>poples</i>	2,2 (1,1—4,9)	0,9 (0,6—1,8)	0,151

Амплитуда моторного ответа <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> слева <i>predplusna</i>	1,6 (1,3—2,0)	2,2 (1,4—2,5)	0,326
Амплитуда моторного ответа <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> слева <i>fibularis</i>	1,4 (1,0—2,1)	1,5 (0,8—2,4)	0,910
Амплитуда моторного ответа <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> слева <i>poples</i>	1,8 (1,7—3,3)	1,8 (1,0—2,6)	0,364
Скорость проведения по <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> справа <i>fibularis</i>	49,3 (46,0—55,2)	50,5 (48,3—51,9)	1,000
Скорость проведения по <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> справа <i>poples</i>	55,5 (47,1—72,0)	53,0 (46,7—55,8)	0,345
Скорость проведения по <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> слева <i>fibularis</i>	47,8 (44,1—52,0)	51,4 (46,9—55,5)	0,241
Скорость проведения по <i>n. extensor digitorum brevis peroneus</i> слева <i>poples</i>	55,1 (53,3—64,5)	56,3 (53,3—58,3)	0,791

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов с ДН страдают главным образом периферические нервы нижних конечностей, тогда как у подавляющего большинства больных с полиневропатией смешанного генеза (паранеопластического и токсического) в патологический процесс одновременно вовлекаются нервные волокна как нижних, так и верхних конечностей. Изолированного поражения периферических нервов рук в исследуемых выборках не наблюдалось. У женщин обеих групп присутствуют как чувствительные, так и двигательные нарушения, т.е. характерна сенсорно-моторная форма полиневропатии. Результаты проведенной электронейромиографии свидетельствуют об одновременном присутствии аксональной дегенерации и демиелинизации нервных структур у подавляющего большинства женщин двух групп, а также об изолированной аксонопатии у меньшего количества больных. Сравнительная характеристика двух групп показала актуальность дифференциальной диагностики вторичных полиневропатий.

## Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

2. Левин О.С. Полинейропатии: клиническое руководство. Мед. информ. агентство, 2005. 495 с.
3. Леонов В.П. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практич. медицина, 2011. 488 с.
4. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 2004. 352 с.
5. Bruyn R.P.M. Paraneoplastic polyneuropathy // Handbook of Clinical Neurology. 1987. № 7. P. 465—473.
6. Buckanovich R.J., Yang Y.Y.L., Darnell R.B. The Onconeural Antigen Nova-1 Is a Neuron-Specific RNA-Binding Protein, the Activity of which Is Inhibited by Paraneoplastic Antibodies // J. of Neuroscience. February 1. 1996. V. 16, № 3. P. 1114—1122.
7. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempler. Springer, 2002. 208 p.
8. Musunuru K., Darnell R.B. Paraneoplastic neurologic disease. Antigens: RNA-Binding Proteins and Signaling Proteins in Neuronal Degeneration // Annu. Rev. Neurosci. 2001. № 24. P. 239—262.
9. Molina-Garrido M.J., Guillen-Ponce C., Martinez S., Guirado-Risuefio M. Diagnosis and current treatment of neurological paraneoplastic syndromes // Transl. Oncol. 2006. V. 8, № 11. P. 796—801.
10. Stevens M.J., Latimer S.A., Kamijo M. et al. Osmotically-nerve taurine depletion and complatible asmolite hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat // Diabetologia. 1993. № 36. P. 608—614.

Поступила в редакцию 20.01.2012 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

## Сведения об авторах

**Е.С. Королёва** — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

**Р.Б. Цыренжапова** — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

**В.М. Алифилова** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

**Н.С. Новикова** — канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

## Для корреспонденции

**Королёва Екатерина Сергеевна**, тел. 8-906-948-86-22; e-mail: kattorina@list.ru