

**Национален консенсус за диагностика и лечение на имунно медираните
полиневрити и полиневропатии**

Под редакцията на Проф. д-р И. Миланов, д.м.н.

По инициатива на „Българска асоциация по двигателни нарушения”

**Национален консенсус за диагностика и лечение на имунно
медираните полиневрити и полиневропатии**

Днес, 31.01.2012 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до
консенсус за диагностика и лечение на имунно медираните полиневрити и
полиневропатии:

Проф. Ив. Миланов	
Проф. П. Стаменова	
Проф. Л. Трайков	
Проф. И. Търнев	
Проф. М. Даскалов	
Проф. З. Захариев	
Проф. Н. Делева	
Проф. Ив. Петров	
Проф. Е. Титянова	
Доц. М. Миланова	
Доц. Д. Георгиев	
Доц. И. Райчев	
Доц. И. Велчева	
Доц. Ю. Петрова	
Доц. Л. Хараланов	
Доц. Б. Стаменов	
Доц. П. Колев	
Доц. Д. Масларов	
Доц. Г. Гозманов	
Доц. А. Капрелян	
Д-р Д. Богданова	

Полиневритите и полиневропатиите са заболявания на периферната нервна система (ПНС), при които се увреждат двустранно симетрично два и повече периферни нерви с техните моторни, сетивни или автономни влакна. Могат да се засегнат и краниалните нерви (КН) и/или спиналните коренчета.

Епидемиология. Засягат 2-8% от възрастното население, като заболяемостта нараства с възрастта.

Класификацията е според темпа на възникване (остри, подостри и хронични), според преобладаващите клинични симптоми (сетивни, моторни, сетивно-моторни и автономни) и в зависимост от етиологията и патогенезата.

Табл. 1. Етиопатогенетична класификация на полиневропатиите

Имунно медиирани полиневропатии Възпалителни демиелинизиращи полирадикулоневропатии Остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ОВДП) Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП) Мултифокална моторна невропатия с блок в проводимостта ХВДП асоциирани с друго заболяване Идиопатични сетивни и автономни невропатии Полиневропатии при васкулити и болести на съединителната тъкан
Инфекциозни полиневропатии дифтерийна, лепрозна, полиневропатия при инфекциозна мононуклеоза, невроборелиоза и СПИН
Метаболитни полиневропатии (свързани с ендокринопатии) Диабетна, хипогликемична, при акромегалия, при хипотиреоидизъм
Полиневропатии при системни заболявания Уремична, чернодробна, при гастроинтестинални заболявания, при ХОББ, при подагра и при критични заболявания
Полиневропатии при малигнени неоплазми
Токсични полиневропатии Медикаментозни, при индустриални, селскостопански и други токсични вещества, при тежки метали
Недоимъчни полиневропатии При витаминна недостатъчност, постгастректомични синдроми, при хипосфатемия, алкохолна
Наследствени полиневропатии

Патоморфологично се установяват три типа на увреждане на периферните нерви. *Дисталната аксонална ретроградна дегенерация* (dying back) е процес при който аксона се уврежда прогресивно от най-дисталната си

част към проксимално. Едновременно с това се уврежда и миелина.

Валеровата дегенерация (dying forward) е процес на увреждане на аксона и миелина дистално от лезията на аксона.

Сегментната демиелинизация може да бъде първична и вторична (след аксонална дегенерация).

Клиничната картина най-често е тази на симетрична, дистална, сетивно-моторна полиневропатия. Установяват се дистално засилващи се симетрични сетивни промени, съчетани с дистални периферни парези, с мускулна хипотония и отслабени до липсващи сухожилни рефлексии. Сухожилните рефлексии не се засягат при невропатии на тънките нервни влакна, но възникват автономни нарушения и се засяга усета за болка и температура. Автономните нарушения се проявяват с анхидроза и ортостатична хипотония. Могат да се проявят нарушения на зеничните реакции, нарушено слюноотделяне и сълзотечение, импотентност, мехурни нарушения и други. При засягане на дебелия влакна паралелно със сухожилната арефлексия се засяга и дълбоката сетивност. В тези случаи може да възникне сензорна атаксия, псевдоатетоза (танцуващи пръсти) и акционен тремор в горните крайници. Сетивните нарушения преобладават пред двигателните при токсичните и метаболитни невропатии. При повечето случаи краката са по-тежко засегнатите крайници. Този модел на увреждане предимно на дисталните части на крайниците и по-тежко увреждане на долните крайници е типичен за аксоналната дегенерация. Увреждат се първо и най-тежко най-дългите периферни нерви. Денервираните мускули постепенно атрофират.

По-рядко се наблюдават проксимален тип на полиневропатия и множествена мононевропатия – асиметрично и изолирано увреждане на множество периферни нерви, което понякога не настъпва едновременно, а последователно. Този модел на увреждане първо на проксималните части на крайниците е типичен за демиелинизиращите полиневропатии. Не настъпва мускулна атрофия, защото аксоните в периферния нерв почти не са увредени и липсва денервация на мускулите.

Клиничният ход е различен. Съществуват остро (за дни), подостро (за седмици) и хронично (за месеци и години) развиващи се полиневропатии, както и такива с хронично-ремитентно протичане. Острите полиневропатии са възпалителни, имунни, токсични или съдови. Подострите най-често са токсични, метаболитни или свързани със системни заболявания. Хроничните са наследствени и по-рядко метаболитни.

Диагнозата и диференциалната диагноза се основават на анамнестичните данни, неврологичният статус, ЕМГ, ликворологични, хистологични и други лабораторни изследвания. За изясняване на етиологията на заболяването се налагат различни изследвания – глюкозен толеранс, HbA1C,

серумно ниво на витамин В₁₂, изследвания за системен васкулит и колагеноза и др. ЕМГ изследването показва дали полиневропатията е аксонална или демиелинизираща, симетрична или несиметрична, тежка или лека.

Лечението е насочено към подлежащото заболяване, когато това е възможно. При повечето полиневропатии е възможно само повлияването на болката. Все още не съществуват медикаменти, които могат да възстановят мускулната слабост.

Метаболитните (диабетни), недоимъчни (алкохолни) и полиневропатиите при малигнени и инфекциозни заболявания (СПИН), както и наследствените сетивни и автономни невропатии са свързани предимно с невропатна болка. Поради възможността при тези невропатии за лечение единствено на болката, те са отразени в “Националния консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки”.

Имуно медираните полиневрити и полиневропатии, са група, обединена на базата на общата патогенеза. Те включват подгрупата на възпалителните демиелинизиращи полиневропатии и ХВДП свързани с друго заболяване, които трудно се отграничават от хроничните демиелинизиращи полиневропатии. В тази група се включват и по-рядко срещащите се идиопатични сетивни и автономни невропатии, полиневропатиите при васкулити и при автоимунни заболявания на съединителната тъкан.
--

I. Възпалителни демиелинизиращи полирадикулоневропатии

1. Остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (синдром на Guillain-Barre)

Синдромът на Guillain-Barre (СГБ) е имуномедиран остър полирадикулоневрит.

Подразделя се на няколко субтипа, различаващи се патохистологично, неврофизиологично и клинично.

Острата възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ОВДП) е най-честият (75%) тип. Засяга предимно двигателните нерви и техните коренчета, с добра прогноза. Често се развива вторична аксонална дегенерация.

Остра моторна аксонална невропатия (ОМАН) с аксонална увреда е налице при 5-10% от пациентите. По-честа е в Азия и Япония, където има и летни епидемии, засягащи децата.

Рядката *остра моторна и сетивна аксонална невропатия (ОМСАН)*, при която се засягат аксоните на двигателните и сетивни нерви е третият субтип.

Синдромът на Miller Fisher, описан през 1956 г., като триада от остра

офталмоплегия, атаксия и арефлексия е IV субтип на синдрома на Guillain-Barre.

Описани са и различни *варианти на синдрома*, които включват фаринго-цервико-брахиален вариант, краниален полиневрит и остра пандизавтономия. Синдромът на Miller-Fisher (при 5%), краниалният полиневрит и чисто сетивният вариант са 15% от всички случаи.

Заболяемостта е 1,2 – 1,9 на 100 000 души население и много по-ниска за варианта на Fisher – 0,1 на 100 000 души население. Нараства с възрастта и над 75 г. възраст достига до 4 на 100 000 души население. Мъжете се засягат 1,5 пъти по-често от жените. ОМАН се среща по-често в Китай и Мексико.

Етиологията е свързана с инфекция, която тригерира имунен отговор, увреждащ периферните нерви, посредством кръстосана реакция с антигени в аксолемиите или Швановите клетки. При 75% от пациентите има предшестваща с 1 – 4 седмици заболяването инфекция, от типа на простудно заболяване и по-рядко – гастроентерит. Изолирани са различни вируси и бактерии, които се предполага, че са тригери за синдрома, като *Campylobacter jejuni* (66%), cytomegalovirus (15%), Epstein-Barr вирус (10%) и *Mycoplasma pneumoniae* (5%). Вследствие на имунния отговор към инфектиращия микроорганизъм се генерират автоантитела, които осъществяват кръстосана реакция с епитопи върху аксона. При аксоналната подгрупа се установяват (при 50%) антитела към ганглиозид GM1, а при синдрома на Fisher – към ганглиозид GQ1b. Инфекциите не са свързани с определен субтип на клинично протичане, но тежка аксонална дегенерация настъпва по-често след *Campylobacter jejuni*, а тежко засягане на сетивните влакна – след cytomegalovirus.

Патогенезата е мултифакторна, свързана с комплексни взаимодействия, в които участват хуморалния и клетъчен имунитет, депозиране на комплемент, цитокините и други възпалителни медиатори.

Патогенезата на демиелинизиращата форма е свързана с инфилтрация на засегнатите периферни нерви с мононуклеарни клетки. Макрофагите инвазират миелиновите обвивки и оголват аксона. Активираните макрофаги таргетират антигени по повърхността на Швановите клетки или миелиновите обвивки чрез активирани Т лимфоцити. Първоначалната инвазия на базалната мембрана на Швановите клетки се осъществява чрез матриксните металопроотеинази, токсичните азотно оксидни радикали и други медиатори, освободени от активираните макрофаги. Възможно е първоначалното събитие да има връзка със свързването на антителата към повърхността на Швановите клетки, фиксация на комплемента, увреждане на клетките и последващо везикуларно разпадане на миелина, с напредването на клетъчната инвазия. При тежки лезии се засягат вторично и аксоните, вследствие на токсичните ензими и радикали, освободени при имунно медирания възпалителен отговор, насочен

срещу миелина.

Патогенезата на аксоналната форма е различна. Макрофагите инвазират нодулите на Ranvier, таргетирани от свързването на антителата срещу ганглиозидните антигени на аксолема, медиирани чрез Fc рецепторите. Те се вмъкват между аксона и обграждащата Швановите клетки аксолема, оставяйки миелиновата обвивка интактна. При тежките случаи аксоните се увреждат в областта на предните коренчета, което води до тежка дегенерация на целия аксон.

При моторно-сензорната невропатия се засягат и задните коренчета.

Клиничното протичане се характеризира с остро (до 4 седмици) развитие на болка (радикулерна или дизестезия в долните крайници), двигателни, сетивни нарушения и парестезии симетрично в крайниците. Ранни и чести симптоми са изчезването на сухожилните рефлексии (70%) и болката. При 70% от пациентите невропатната болка персистира през острия период. Болката е дълбока, предимно в долните крайници, придружена от дизестезия. Мускулната слабост е първоначално проксимална или дистална или комбинация от двете. Засяга по-рано и по-тежко долните крайници, след което асцендира към горните и към краниалните нерви. При 5-25% от пациентите се развива слабост на респираторните мускули, която изисква апаратна вентилация. Лицевите нерви се засягат по-често от булбарните и очедвигателните. Често (50%) се добавят и автономни нарушения с ретенция на урина, илеус, синусова тахикардия, аритмия, хипертония и постурална хипотония.

Симптомите достигат максимално развитие за 2 до 4 седмици. След острия период следва период на стационариране, последван от обратно развитие с възстановяване на мускулната сила от проксималните към дисталните мускулни групи. Смъртността е между 4 и 8%, а 20% от пациентите остават с известна инвалидизация. При повечето (75%) от напълно възстановените пациенти остава хронична умора, която се обяснява с резидуалната мускулна слабост.

- *Острата моторнааксонална невропатия (ОМАН)* протича с по-тежко с изразени мускулни парези и хипотрофии, по-бързо достигане до кулминацията на заболяването и с еднакво бързо възстановяване, сравнено с пациентите с демиелинизиращата форма. Резидуалният неврологичен дефицит е по-силно изразен.

- *Остратамоторно-сетивнааксонална невропатия (ОМСАН)* протича по-тежко, с по-честа необходимост от апаратна вентилация и лоша прогноза, с остатъчни неврологични симптоми при 80% от пациентите.

- *Синдромът на Miller-Fisher (MFS)* се характеризира с триадата от тотална външна офталмоплегия, атаксия и арефлексия или само с офталмоплегия. Често се добавят лицева и орофарингеална слабост, вътрешна

офталмоплегия и засягане на централната нервна система. Стволовият енцефалит на Bickerstaff (СЕБ) е синдром, който е свързан с формата на Miller-Fisher. Протича с офталмоплегия, атаксия, засягане на кортикоспиналния тракт и нарушение на съзнанието. Лицевата слабост и дизартрията са чести при двата синдрома. Част от пациентите с един от двата синдрома имат и СГБ с вяла квадрипареза. Анти-GQ1b антитела са налице при 95% от пациентите с остър MFS и при 75% от тези със СЕБ. Поради тази причина и поради особената клинична картина двата синдрома се обединяват под името “синдром с анти-GQ1b антитела”. Прогнозата е добра, обикновено завършва с пълно възстановяване.

- *Фаринго-цервико-брахиалният вариант* протича със затруднения в гълтането, слабост на шийните и проксимални мускули на ръцете. Могат да се добавят зенични нарушения, птоза, офталмоплегия и атаксия на походката.

- *Краниалният полиневрит* протича с множествени лезии на краниалните нерви (КН). Парезите в крайниците са дискретни или има само ЕМГ данни за засягане на периферните нерви.

- *Острата пандизавтономия* протича с бързо развитие на комбинирана симпатикова и парасимпатикова недостатъчност: тежка ортостатична хипотония, анхидроза, смущения в микцията и потентността, гастроинтестинална атония. Има добра прогноза.

Диагнозата се поставя по задължителни клинични, ликворологични и електрофизиологични критерии.

Задължителни клинични критерии – прогресивно развиваща се слабост в повече от един крайник, съчетана със сухожилна арефлексия.

Подкрепящи критерии са:

- прогресия в продължение на дни до 4 седмици;
- относително симетрично разпределение на парезите;
- леко изразени сетивни симптоми;
- въвличане на КН;
- възстановяване, което започва 2-4 седмици след спиране на прогресията;
- симптоми за автономна дисфункция;
- отсъствие на фебрилно състояние в началото на заболяването.

Симптоми, които не изключват диагнозата са:

- мехурна и/или чревна дисфункция;
- положителен рефлекс на Babinski;
- атаксия;
- дистония.

Ликворологичните критерии подкрепящи диагнозата са данни за белтъчно-клетъчна дисоциация в ликвора (при 80%) - увеличено количество на

ликворния белтък над 0,46 g/l при нормоцитоза (до 10 мононуклеарни левкоцита $\times 10^6/l$). При 10% от случаите ликворният белтък може да остане в нормални граници през целия период на заболяването. През първите дни на заболяването белтъкът може да бъде нормален. Най-високи стойности се достигат през втората и третата седмица, нормализирането отнема месеци. При 10% от пациентите има леко изразена (до $50 \times 10^6/l$ клетки) лимфоцитна плеоцитоза. Когато броят на мононуклеарните клетки надвишава тази граница, трябва да се изключат други заболявания, като HIV инфекция, Лаймска болест, саркоидоза и неоплазми.

При част от болните се регистрира хипергамаглобулинорахия и увеличение на IgG в ликвора, както и олигоклонални ивици в ликворната протеинограма.

Задължителни ЕМГ критерии – данни за демиелинизация в повече от 2 периферни нерви. Необходимо е наличие на 3 от 4 ЕМГ критерия:

- забавена скорост на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви;
- пълен или частичен блок на провеждане ($>20\%$) по двигателните влакна на периферните нерви и/или абнормна темпорална дисперсия;
- удължени дистални моторни латенции;
- удължени латенции на F-вълните и/или намален процент на поява на същите.

ЕМГ изследването е много важно за диагнозата и прогнозата на заболяването. Въз основа на него пациентът може да се класифицира към един от субтипозите на синдрома, според данните за демиелинизация или за аксонална дегенерация и засягането само на двигателните или и на сетивните влакна. Изследването трябва да се направи възможно най-рано след заболяването, защото след време се развива вторична аксонална дегенерация, която затруднява класифицирането. В случаите когато при първото изследване промените са минимални или обратно, толкова тежки, че периферните нерви не са възбудими, е трудно да се направи класификация. В тези случаи изследването трябва да се повтори след 1-2 седмици. Прогнозата се определя от наличието и изразеността на аксоналната дегенерация, която е белег за по-тежко засягане и по-бавно възстановяване.

Първите ЕМГ симптоми на демиелинизация са удължаване на латентностите или изчезване на F вълните и H рефлексите (при 50% от пациентите), забавена скорост на провеждане по периферните нерви и темпорална дисперсия на СМАП (сумарния мускулен акционен потенциал). Аксоналната дегенерация се характеризира с намаляване на амплитудите на сетивните и моторни отговори и поява на денервация в съответните мускули. При сетивните форми е характерно засягането на сетивните влакна на п.

medianus и n. ulnaris, без засягане на n. suralis.

Диференциалната диагноза включва остра миелопатия, поради трансверзален миелит, остра спинална компресия или спинален инфаркт. Трябва да се имат в предвид и бързо прогресираща васкулитна множествена мононевропатия или остро започваща хронична демиелинизираща полиневропатия. По-рядко идват в съображение остра интермитентна порфирия, ботулизъм, myasthenia gravis, Лаймска невроборелиоза, интоксикация с тежки метали, полиомиелит и СПИН.

Лечението е свързано с общи медицински грижи, поддържане на дишането и хранене, защото заболяването преминава спонтанно. Подразделя се на грижа за тежко парализираните пациенти, които изискват интензивни грижи и дихателна реанимация (25%), на специфично лечение (имунотерапия) насочено към възстановяване на нервната увреда и на симптоматично лечение.

Интензивното лечение е основно, защото ако пациентите преживеят острата фаза, техните функции се възстановяват. Развитието на съвременната техника даде възможност за разработване на такива типове респиратори и режими на белодробна вентилация, че днес се счита за груба грешка, ако болен почине от остра дихателна недостатъчност. Съвременното интензивно лечение промени драматично смъртността, която спадна от 30 на 5-10%. Това се дължи основно на механичната вентилация с позитивно налягане.

Симптомите могат да прогресират много бързо и още в рамките на първите 24 часа да се наложи ендотрахеална интубация и механична вентилация.

Поради тази причина пациентите задължително трябва да се хоспитализират и наблюдават за дихателни нарушения, пареза на краниални нерви и дисфункция на автономната нервна система.

Клиничните симптоми за предстоящи дихателни нарушения са тахипнея, диафореза (ексцесивно изпотяване), неспокойство, използване на допълнителни дихателни мускули, асинхронни движения на гърдите и корема и тахикардия. Необходимо е да се оценява и проследява силата на диафрагмените и респираторни мускули. Тя корелира със силата на шийните и трапецовидни мускули с които има обща сегментна инервация. Грубото определяне на дихателния капацитет се извършва като пациента брой бързо с едно поемане на въздух. Възможността да преброи до 20 отговаря на витален капацитет над 1,5 l.

Ендотрахеална интубация и механична вентилация се налагат при слабост на дихателните мускули (предимно на диафрагмата), влошени респираторни параметри (спадане на виталния капацитет под 60% - 20 ml/kg, максимално инспираторно налягане под 30 cm H₂O, максимално експираторно налягане под 40 cm H₂O), невъзможност на пациента да стане, да повдигне

главата или лакътя си над леглото, неефективна кашлица и повишени нива на чернодробните ензими. При някои пациенти се налага механична вентилация поради тежка булбарна дисфункция, водеща до затруднения в отделянето на секретите, повишен риск от аспирация и нарушен газообмен. Механична вентилация се налага по-често при пациенти с демиелинизираща форма на заболяването. Средната продължителност на механичната вентилация е от 2 до 6 седмици.

Трахеостомия се прилага при необходимост от продължителна механична вентилация.

При пациентите на механична вентилация има риск от трахеобронхит, бронхопневмония, белодробни ателектази, белодробна емболия и бактериемия.

Респираторните инфекции могат да се намалят с минимална седация, физиотерапия и вентилация с крайно експираторно налягане за редуциране на ателектазийте и т.н. “слонски бял дроб”.

Остри автономни нарушения, най-често от страна на сърцето се проявяват при 65% от пациентите. Трябва да се има в предвид, че автономни нарушения могат да настъпят поради белодробна емболия, сепсис, дехидратация, нелекувана болка и електролитен дисбаланс. Най-често се развива симпатикова свръхактивност с намалена парасимпатикова активност.

Синусовата тахикардия (120 удара/минута) е най-честа и може да бъде предвестник на дизритмия. Нарушенията на сърдечния ритъм са честа причина за смъртен изход и могат да бъдат намалени чрез ЕКГ мониториране и с профилактично временно поставяне на пейсмейкър при значителна брадикардия, която може да бъде предвестник на сърдечна асистолия.

Необходим е контрол на кръвното налягане, което се повишава при 25% от пациентите. При артериална хипотония се прилагат солеви разтвори. Трябва да се контролира водно-солевия баланс.

Ретенция на урината поради парасимпатикова дисфункция настъпва при 25% от пациентите, особено при тези, които са на механична вентилация. Изисква поставяне на катетър.

Нарушения на гастроинтестиналния мотилитет настъпват при 15% от пациентите. Преходен (дни до седмици) илеус настъпва най-често по време на възходящата фаза на заболяването и по време на платото. В ранната остра фаза причината е парасимпатикова дисфункция, по-късно – механичната вентилация и обездвижването. Изисква парентерално хранене, ректални клизми erythromycin или neostigmin.

Дълготрайната парализа води до други усложнения, които трябва да се профилактират.

Необходима е профилактика на дълбоките венозни тромбози и белодробната емболия с ниски дози Heparin (5000 U на 12 часа s.c.) или ниско-

молекулярни хепарини (Clexane – 20 – 40 mg/дн., Fraxiparin – 0,3 – 0,6 ml/дн.).

Специфично лечение засега не е известно, пациентите се подобряват спонтанно. Прилагат се кортикостероиди, плазмафереза и имуноглобулини интравенозно, предвид на данните за имунна дисрегулация. Имуноterapiaта се прилага веднага след развитието на двигателните симптоми, но не е необходима при леките случаи без двигателни симптоми. Прилагането на плазмафереза и високи дози имуноглобулин само съкращават периода на възстановяване, болничния престой и продължителността на механичната вентилация. Американската академия по неврология препоръчва прилагането на плазмафереза и имуноглобулин при пациенти с пареза в долните крайници, които са диагностицирани през първите 2 седмици след началото на заболяването и правят походката невъзможна, но подчертава, че това все още не е най-доброто лечение. Няма проучвания по отношение на лечението с имуноterapia при пациенти със синдрома на Miller-Fisher. При 10% от пациентите настъпват ранни влошавания (нови пристъпи) след прилагане на плазмафереза или имуноглобулин, особено при късно започнало лечение.

Плазмаферезата е единственото лечение, доказало своята по-висока ефективност (по-бързо възстановяване) в сравнение с плацебо и интензивното лечение и засега е златен стандарт, с който се сравняват всички нови лечения. Доказателствата за ефективността на плазмаферезата се базират на 6 отворени клинични проучвания. В повечето от тях се използва 7 степенната скала за оценка на инвалидността. В 4 проучвания се установява, че след 4 седмици прилагането на плазмафереза води до подобрение средно под 1 точка (0,89) в сравнение с нелекувани пациенти. Пет проучвания показват, че 50% по малко пациенти (14%) имат нужда от апаратна вентилация след 4 седмици. Времето за хоспитализация намалява. Четири проучвания показват, че след 1 година напълно възстановените пациенти нарастват от 55 на 68%. Смъртността не се променя. Лечението трябва да започне възможно най-рано, до четвъртата седмица. Извършва се пълна обмяна на 5 плазмени обема за 1 – 2 седмици. Плазмаферезата премахва или разрежда циркулиращите имунни фактори, участващи в патогенезата. Този подход не е икономически обоснован, разходите за плазмафереза са повече от направените икономии от намален болничен престой и интензивно лечение.

Индикации за провеждане на плазмафереза има при пациенти със сигурна диагноза и тежки форми на полирадикулоневрит с двигателни нарушения (невъзможна походка, дихателни нарушения), които продължават да се влошават и давността на заболяването не превишава 3 седмици. Препоръчва се екстракция на 200 – 500 ml/kg плазма за 4-6 сеанса през ден и замяна със солеви разтвор с 5% албумин. Недостатъците са технически трудности, рискове, странични ефекти и невъзможност да се приложи в по-малките селища.

Страничните ефекти са артериална хипотония, септицемия, бронхопневмония, нарушено кръвосъсирване, усложнения от централния венозен път и хипокалцемия.

Интравенозното приложение на високи дози имуноглобулин се прилага от 1988 г. Имуноглобулина е биологичен медикамент, приготвен чрез фракционирание на кръв от донори. Съдържа 4 субкласа на имуноглобулин G - IgG₁, IgG₂, IgG₃, и IgG₄.

Механизма на действие на имуноглобулина е свързан с модулиране на експресията и функциите на Fc рецепторите на макрофагите, потискане на цитокините, хемокините и адхезионните молекули, взаимодействие с активацията на комплемента и регулиране на Т – клетките. Патологичните антитела се свързват от IgG и се повишава техния клирънс. Функцията на CD8+ Т клетките се активира по неизвестен механизъм.

Страничните ефекти са по-малко, отколкото при плазмаферезата, настъпват само при 10% от пациентите и са свързани с преходни симптоми на простуда, повръщане, опасност от анафилактичен шок, асептичен менингит, неутропения, бъбречна недостатъчност и миокарден инфаркт.

Сравнителни проучвания не установяват различия между имуноглобулин и плазмафереза по отношение на продължителността на апаратната вентилация, смъртността, инвалидизацията и времето за възстановяване. Няма проучвания, сравняващи интравенозното приложение на имуноглобулини с плацебо. Въпреки това интравенозното приложение на имуноглобулин измества плазмаферезата, защото е по-лесно приложимо. Всички проучвания върху ефективността касаят само ОВДП. Няма данни за клиничната ефективност при ОМАН, ОМСАН, синдромът на Miller-Fisher и други клинични варианти. Смята се, че ефективността е същата, както при плазмаферезата. Прилага се в дневна доза от 0,4 g/kg/дн., като венозните инфузии се провеждат ежедневно, в продължение на до 5 дни. В България се използва предимно Immunovenin-intact 5% IgG, в ампули от 5 ml. Съдържа човешки имуноглобулини 50 g/l, от които най-малко 98% са имуноглобулин IgG. Съдържа следи от IgA.

Кортикостероидите се използват в клиничната практика от 1950 г. Приложени интравенозно (methylprednisolone 500 mg дневно) не повлияват хода на заболяването, според резултатите от 6 клинични проучвания. В отделни случаи интравенозното приложение на високи дози кортикостероиди спират развитието на заболяването. Пероралното приложение води даже до забавяне на възстановяването. Преобладава становището за въздържане от употреба на кортикостероидни препарати, поради липса на ефект. Това контрастира с доброто повлияване на хронично протичащите демиелинизиращи полиневропатии. Причината за тази липса на ефект остава неясна, вероятно кортикостероидите повлияват възпалението, но забавят възстановителния

процес, като потискат способността на макрофагите да почистват останките от миелина и по този начин забавят ремиелинизацията. Не е ясна и причината за различния клиничен ефект според пътя на приложение – перорален или интравенозен, вероятно е свързана с прилаганата доза.

Едно клинично проучване показва по-добър ефект от комбинираното прилагане на кортикостероиди и имуноглобулин интравенозно. Тези данни обаче все още не са потвърдени.

Децата се възстановяват по-добре отколкото възрастните. Плазмаферезата е метод на избор при остро възникващият и тежък синдром (над 12 годишна възраст), докато при подостро развитие с по-лека симптоматика се предпочитат кортикостероиди. Прилагането интравенозно на имуноглобулини (0,2 g/kg) повлиява по-бързо симптомите, отколкото прилагането на кортикостероиди.

Симптоматичното лечение включва повлияване на невропатната болка, физиотерапия и рехабилитация.

Лечението на болката е важно, предвид нейната честота и продължителност.

Антиконвулсантите са медикаменти на първи избор за повлияване на невропатната болка.

Gabapentine (900 до 1800 mg дн.) е най-ефективния антиконвулсант за лечение на невропатната болка. Намалява честотата, силата и продължителността на пристъпите от болка и може да предизвика ремисия.

Pregabalin (300-600 mg дн.) е аналог на gabapentin, но с по-бърз ефект, по-добра бионаличност и линейна фармакокинетика. Повлиява периферната и централна невропатна болка по-добре от gabapentin. Титрацията и ефектът са бързи (1 седмица) и се повлиява нарушеният сън. Страничните ефекти (при 11%) включват замаяност, сънливост, сухота в устата, периферни отоци и наддаване на тегло. За да се избегнат страничните ефекти може да се прилага в по-ниски дози (150-300 mg).

Антидепресантите са медикаменти на втори избор. Използват се инхибитори на обратния захват на серотонина и норадреналина (SNRI): amitriptyline (12,5 – 75 mg дн.), venlafaxine (75 до 150 mg дн.) mirtazepin (30 – 60 mg дн.), moclobemide (600 mg дн.) и trazodone (150 до 225 mg дн.).

Физикалната терапия и рехабилитация са необходими при 40% от пациентите по време на острата фаза. Ранното включване на физикална терапия е необходимо за профилактика на контрактурите, компресионните лезии на периферните нерви, декубиталните рани, бронхопневмонии и постуралната хипотония. След острата фаза физикалната терапия и рехабилитация продължава с насоченост към остатъчната неврологична симптоматика.

Не съществува специфично лечение за синдрома на Guillain-Barre.

Най-важни са грижите за пациента, който трябва да преживее острата фаза, за да премине във фазата на спонтанно възстановяване на функциите.

Плазмафереза или имуноглобулини интравенозно се прилагат през острата фаза само при пациенти с ОВДП и пареза в долните крайници, които са диагностицирани през първите 2 седмици след началото на заболяването и правят походката невъзможна, при които скъсява продължителността на механичната вентилация.

Симптоматичното лечение е насочено към невропатната болка.

Прогноза. Възстановяването е по-бързо през първите 6 месеца и продължава по-бавно до 2 години след началото на заболяването. При 30% от пациентите остава известна инвалидност (мускулна слабост и сетивни нарушения). Тя е по-тежко изразена при аксоналните форми. Умората е друг остатъчен симптом при 75% от пациентите. Може да персистира с години и не е свързана с мускулната слабост.

2. Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП)

Разграничена е от ОВДП от Austin през 1958 г. на базата на еволюцията, терапевтичния отговор и прогнозата. Характеризира се с прогресиращо развитие на симетрична мускулна слабост в крайниците, най-малко в продължение на 2 месеца.

Заболяемостта е 2-7% на 100 000 души население. Засяга 2 пъти по-често мъжете. Болестността е от 0,5 при децата до 2 на 100 000 души население при възрастните. Среща се във всяка възраст, но най-често между 50-60 години.

Класификация. Представлява хетерогенен синдром, съставен от няколко клинични варианти, които се различават от класическият по клиничната си картина и терапевтично повлияване. Всички придобити демиелинизиращи невропатии с неустановена етиология се причисляват към ХВДП. При 25% от пациентите се установява връзка с друго заболяване (моноклонална гамапатия, парапротеинемия, лимфом, системен лупус, HIV инфекция, макроглобулинемия на Waldenstrom, остеосклеротичен миелом, ROEMS синдром, хроничен активен хепатит, възпалително заболяване на червата, лимфом на Hodgkin и др.). Обръща се особено внимание на асиметричните варианти на ХВДП, тъй като тяхното недиагностициране изпуска благоприятната възможност да бъдат третирани с подходящо имunosupresивно лечение (кортикостероиди или интравенозен имуноглобулин).

Табл. 2. Класификация на ХВДП

Идиопатична (класическа) ХВДП – няма съпътстващо заболяване

Атипични варианти на ХВДП:

- Мултифокална моторна невропатия (ММН) - асиметрична, чисто моторна;
- Мултифокална придобита демиелинизираща сетивно-моторна невропатия (Lewis-Sumner синдром) – асиметрична, сетивно-моторна;
- Дистална придобита демиелинизираща симетрична невропатия – симетрична, дистална, сетивно-моторна; нарушена походка; IgM парапротеинемия при 75%.
- Краниален полиневрит;
- Брахиална или лумбосакрална радикулоплексусна невропатия;
- Множествена мононевропатия;
- Съчетание на централна и периферна демиелинизация;
- Чисто сетивни невропатии;

ХВДП асоциирана с друго заболяване:

- HIV инфекция
- Лимфопролиферативни заболявания (лимфом на Hodgkin);
- Моноклонална или биклонална гамапатии (макроглобулинемия, POEMS синдром);
- Моноклонална гамапатия с неопределена значимост от IgM, IgG и IgA тип;
- Системен lupus erythematosus;
- Захарен диабет;
- Хроничен активен хепатит В или С;
- Възпалителни заболявания на червата (болест на Crohn);
- Тиреотоксикоза;
- Демиелинизация на ЦНС.

Етиологията не е неизвестна. Тригерни фактори могат да бъдат противогрипна или ваксина против дифтерия, коклюш, тетанус, полиомиелит, хепатит В, дребна шарка, рубеола и заушка. За разлика от ОВДП, често започваща след вирусна инфекция, при ХВДП се открива връзка с HLA антигени Dw3, DRw3, A1 и B8.

Патогенезата на медираната от макрофаги демиелинизация, както и при другите възпалителни невропатии, е свързана както с антитяло медиирани, така и с Т-клетъчно медиирани автоимунни реакции.

Патоморфологичните данни са с характер на хронична демиелинизация на коренчетата и проксималните отдели на периферните нерви, по-рядко има белези на аксонална дегенерация. Има и предимно аксонална форма.

Клиничната картина се характеризира спостепенно и бавно развитие на слабост в проксималните и дистални мускулни групи на долните и по-рядко на горните крайници. Максималният неврологичен дефицит се достига след 8 или

повече седмици от началото на неврологичната симптоматика. При 15% от пациентите заболяването започва остро, като ОВДП и после променя своя клиничен ход. Може да започне асиметрично или от горните крайници. Мускулните хипотрофии са слабо изразени. Сетивните нарушения са по-отчетливи в сравнение с ОВДП, макар болките да са на по-заден план. Може да има болки в гърба. Преобладава засягането на вибрационния и ставно-мускулен, пред температурния и болковия усет, поради засягане на дебелите миелинизирани влакна. В някои случаи има дизестезии. Засягането на КН се среща по-рядко (10-15% от случаите). Периферни автономни нарушения има в 20%, а огнищна неврологична симптоматика от страна на ЦНС – в 10% от случаите. При някои пациенти има тремор в ръцете.

Клиничният ход е хроничен, прогресиращ, стъпаловидно-прогресиращ или пристъпен.

Диагнозата се поставя чрезклинични, ликворологични, електродиагностични и патоморфологични критерии. Тяхното изпълнение определя възможна, вероятна и сигурна диагностична сигурност.

Задължителните клинични критерии са: развитие на симетрична проксимална и дистална мускулна слабост в повече от един крайник, съчетана със сухожилна хипо- до арефлексия и прогресия на заболяването над 2 месеца.

Подкрепящи диагнозата клинични симптоми са: данни за предимно дистална мускулна слабост, сетивни отпадни и/или възбудни симптоми.

- **Ликворологични критерии** – данни за белтъчно-клетъчна дисоциация в ликвора (белтък > 0,45 g/l, клетки < 10x10⁶/l). Според Американската Академия по Неврология (AAN) те са задължителни за поставяне на сигурна диагноза.

- **Електромиографските критерии** са задължителни за поставяне на диагнозата. В сравнение със СГБ, при пациентите с ХВДП се установява значително по-забавена скорост на провеждане по двигателните и сетивни влакна на периферните нерви, по-силно изразен частичен блок на провеждане по двигателните влакна или абнормни темпорална дисперсия, удължени F-вълни и дистални латенции. При иглената ЕМГ по-често се регистрират данни за денервация и силно разредени записи.

- **Хистологични критерии** – данни за демиелинизация, ремиелинизация и възпалителна инфилтрация. Те са задължителни за поставяне на сигурна диагноза според AAN. В случаите, когато степента на сигурност на диагнозата е “възможна” (не са изпълнени ЕМГ и ликворологични критерии), се препоръчва биопсия на периферен нерв с оглед изключване на други заболявания.

С оглед на диференциалната диагноза са необходими множество изследвания: серумна глюкоза, глюкозо-толерантен тест, гликиран хемоглобин, функции на щитовидната жлеза, бъбреците и черния дроб, изследвания за хепатит, HIV антитела, серумна и уринна електрофореза за търсене на

парапротеин, пълна кръвна картина, серологично изследване за *Borrelia burgdorferi*, C реактивен протеин, антинуклеарни антитела, ангиотензин конвертиращ ензим, антитела към екстрахиращ се ядрен антиген, рентгенография на гръден кош и на кости (ако се установят парапротеини).

Диференциална диагноза. Пациентите, покриващи критериите за ХВДП, се подразделят на такива с идиопатична и свързана с друго заболяване. Трябва да се изключат и наследствените моторно-сензорни невропатии.

Наличието на ХВДП налага отдиференциране на формите, асоциирани с друго основно заболяване.

Това налага извършване на ликворно изследване, ликворна, серумна и уринна електрофореза за търсене на парапротеин, както и множество други изследвания.

Лечението е имуномодулиращо с кортикостероиди, плазмафереза и интравенозен имуноглобулин. Прилагат се при пациенти с достатъчно тежък неврологичен дефицит, за да оправдае рискът от лечението, особено с кортикостероидите.

Продължително лечение с Prednisone (dehydrocortison) в начална доза от 80-120 mg/дн. ежедневно или в алтернираща схема от 7,5 mg в алтернативния ден е метод на първи избор. Всеки месец дневната доза се намалява с 20 mg до достигане на минималната ефективна доза, обикновено 20-40 mg дневно. Лечението трябва да продължи поне 9 месеца и да започне възможно най-рано. По-ранното прекратяване на лечението води до нов пристъп. За продължителен период от време може да се провежда поддържащо лечение от 0,5 – 0,75 mg/kg/дн. Остеопорозата с вертебрални компресионни фрактури и катарактата са най-честите усложнения от дългосрочното лечение.

Комбинирано лечение с Prednisone и плазмафереза е показано ако болните не се подобряват въпреки 4 седмично лечение с Prednisone или продължават да се влошават или развиват странични ефекти от него. Тя се провежда два пъти седмично в продължение на 3 - 6 седмици, след което се повтаря в зависимост от влошаването на пациента.

Интравенозното лечение с имуноглобулин има временен ефект. Започва се с 0,5 до 2 g/kg/дн. в продължение на 4 - 5 дни. Тези пациенти, които отговарят добре на лечението, могат да получат инфузии с единична доза от 0,5g/kg/дн. на интервали, зависещи от състоянието им. Рядко предизвиква сериозни странични ефекти, но трябва да се провежда внимателно при бъбречна недостатъчност.

Azathioprine 3 mg/kg дн. в продължение на 3 месеца може да се приложи

при липса на ефект. Ако и тази терапия не даде задоволителен ефект се прилага cyclophosphamide 50 mg/kg дн. интравенозно в продължение на 4 дни.

Прилагането на *алфа* или *бета интерферон* може да бъде временно ефективно при някои пациенти.

Симптоматично лечение се провежда за невропатната болка.

Прогнозата е свързана с продължителна неврологична дисфункция и по-малка вероятност за спонтанни ремисии, за разлика от добрата прогноза на ОВДП. След проведеното лечение 95% от болните се подобряват временно. След това само 40% от тях остават в пълна или частична ремисия, без да се лекуват. По-добра е прогнозата при пациенти със спонтанни ремисии, отколкото с прогресиращ ход на заболяването.

ХВДП се лекува с кортикостероиди в продължение на 9 месеца.

Симптоматичното лечение е насочено към невропатната болка.

3. Мултифокалната моторна невропатия с блок в проводимостта (ММН) е описана през 1985 г.

Заболяемостта е малка, в света са описани над 300 случая. Засяга предимно мъжете (80%), във възрастовия диапазон 20-50 години (80%).

Разделя се на две групи – мултифокална моторна невропатия (ММН) и мултифокален блок в провеждането. Между тях съществуват клинични, ЕМГ и имунологични разлики, но въпреки това се разграничават трудно.

Етиологията не е известна. При 50% от пациентите е повишен титър на IgM антителата към GM1 ганглиозид на периферния миелин. Това дава основание за обсъждане на принадлежността му към парапротеинемичните полиневропатии. Не е известна причината за изборното засягане на двигателните влакна на периферните нерви. Възможно е да се дължи на различната антигенна експресия в двигателните и сетивни влакна или на различното предразположение към увреждане.

Патоморфологично се установяват де- и ре- миелинизация, много подобни на тези при ХВДП.

Клинично протича много сходно на АЛС, с хронично-ремитентно или по-често с бавно хронично - прогресиентно протичане. Характеризира се с остро или подостро настъпваща дистална моторна мононевропатия в горни и по-рядко в долни крайници (увисване на китката или стъпалото). При 10% от пациентите са засягат предимно горните крайници и проксималните мускулни групи. Неусетно се засяга и друг периферен нерв. Въвличането на КН не е характерно. Оформят се асиметрична, предимно дистална слабост и мускулни хипотрофии, единични фасцикулации и крампи, които засягат предимно ръцете.

Разпределението на паретичните мускули съответства на инервационната зона на отделните периферни нерви. Сухожилните рефлекс са потиснати или нормални. Типична е липсата на сетивен дефицит при клиничното и ЕМГ изследване. Наличието на парестезии не изключва диагнозата. При някои пациенти с мултифокален блок на проводимостта има клинични и ЕМГ сетивни нарушения в областта на моторния блок и клиничната картина наподобява ХВДП. Липсват болки, автономни разстройства и засягане на централния двигателен неврон.

Диагнозата се поставя според клинични, ликворологични и ЕМГ критерии.

Неврографски са характерни белезите за демиелинизация – персистиращият мултифокален частичен блок на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви (при ММН) или блок на проводимостта по смесени нерви. Те са основен диференциално-диагностичен белег за различаване от мотоневронните заболявания. Частичният моторен блок се характеризира с непропорционално намаляване на амплитудата или площта на СМАП (сумарният моторен акционен потенциал) при проксимална спрямо дистална електростимулация на периферен двигателен нерв. Трябва да липсва темпорална дисперсия на СМАП. Като критерии се приема намаляването на амплитудата или площта на проксималния СМАП с повече от 20% спрямо тези на дисталния. Предпочита се използването на “inching техниката” - стимулация на нерва през къси интервали (2-2,5 cm). По този начин може да се установи дали амплитудата на СМАП спада внезапно в определен участък на нерва, което е критерии за поставяне на диагнозата, ако спадането не е в обичайните места на компресия на съответния нерв. Прогресивното спадане на амплитудата е характерно за други заболявания, протичащи с хронична демиелинизация или аксонална увреда. Блокът на проводимостта може да настъпи във всеки участък на периферен двигателен нерв, но най-често засяга n. ulnaris и n. medianus в предмишницата, по-рядко в областта на мишницата или аксилата. По-рядко се засягат n. peroneus и n. tibialis. Скоростта на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви обикновено е в границите на нормата или е леко намалена. Сетивните влакна остават незасегнати. Игленото ЕМГ изследване често не показва патологични отклонения. Могат да се установят фасцикулации и фибрилации и моторни акционни потенциали с повишена продължителност и амплитуда, локализирани само в мускулите инервирани от засегнатия нерв. За разлика от това при увреждане на спиналните мотоневрони промените обхващат много мускулни групи.

Ликворният белтък е в референтни граници при 90% от пациентите. При останалите пациенти може да бъде леко повишен (до 80 mg/dl).

Добрият терапевтичен ефект от интравенозен имуноглобулин или

cyclophosphamid подкрепят диагнозата.

Диференциалната диагноза налага да се изключат ALS, спинална мускулна атрофия и ХВДП. Наличието на ясни сетивни нарушения в областта на засегнатите периферни нерви (при сигурна ЕМГ редукция на сетивната амплитуда или на скоростта на провеждане по сетивните влакна), при асиметрично разпределение на парезите трябва да насочи вниманието към други диагнози. Към тях принадлежат синдромът на Lewis-Sumner от кръга на ХВДП, множествената мононевропатия при васкулити или в резултат на множествени компресионни синдроми на периферни нерви при наследствени невропатии със склонност към развитие на парализи, причинени от натиск или неврофиброми.

Лечението с cyclophosphamid 1 g/m²месечно, за 6 месеца е метод на първи избор. Предвид на възможните странични ефекти се прилага само при пациенти с по-тежка инвалидизация.

Лечението с интравенозен имунен глобулин (в доза 0,4 – 0,5 до 2 g/kg/дн. в продължение на 4 - 5 дни) повлиява временно и непълно повечето пациенти и не спира прогресията на заболяването. Необходими са повторни курсове. Не повлиява и концентрацията на антигликолипидните антитела.

Пациентите не се подобряват след лечение с кортикостероиди или плазмафереза.

Прогнозата е добра.

4. ХВДП асоциирани с друго заболяване

Полиневропатии, асоциирани с гамапатия(моноклонални протеини)

Серумни моноклонални протеини могат да се установят при липса на симптоми на заболяване. Моноклонални гамапатии с неопределена значимост от различен изотип (IgM, IgG или IgA) се установяват при 3% от населението над 65 годишна възраст. Гамапатиите могат да бъдат първична и единствена изява на патологичния процес. Появата на моноклоналния имуноглобулин парапротеин (М-компонент) в кръвта може да бъде първично (изолирано) или да съпровожда други заболявания като неоплазми, бавновирусни инфекции, СПИН, луес и др. Полиневропатии се развиват при 29 до 71% от пациентите с гамапатии. Те са клинично, хистологично и неврофизиологично разнородни. Могат да протекат както с демиелинизация, така и с аксонална дегенерация.

Етиологията на полиневропатиите е свързана с нарушения на серумните имуноглобулини. Полиневропатии се срещат при първични (бенигна моноклонална гамапатия и криоглобулинемия) и вторични гамапатии и особено при миелом (единичен или множествен), плазмацитом и макроглобулинемия на Waldenstrom.

Патогенезата на невропатиите е свързана с имунно медирана увреда на

периферните нерви. Вероятно съществуват няколко различни механизма на увреда, които водят до предимна демиелинизация или аксонална дегенерация.

Клиничното протичане на полиневропатията е различно.

Бенигнената моноклонална гамапатия (моноклонална гамапатия с неопределена значимост) е честа, един М-протеин се открива в 1,5% от населението над 50 години и в 3% над 70 години. Засяга най-често мъже на 60-70 годишна възраст. Заболяването се определя като гамапатия с неопределена значимост, защото при 25% от пациентите след много години възниква миелом. При част от пациентите с IgM парапротеинемия след години се развива болестта на Waldenstrom.

Характеризира се с едно абнормно острие в β - γ – областта на серумната протеинова електрофореза, обозначаващо като парапротеин, моноклонален протеин или М-протеин (състоящо се от имуноглобулини от един и същи изотип). Всички те се продуцират от един единствен клон от абнормно пролифериращи лимфоплазматични клетки. Откритите във връзка с невропатията имуноглобулини са най-често IgM тип (в 60%) или IgG (30%) и IgA (10%). При повечето пациенти се установява капа-компонент на леката верига. В някои от случаите се установява в урината само леката верига на имуноглобулините, синтезирана от плазматичните клетки.

Открити са множество специфични поликлонални и моноклонални антитела срещу миелина в периферните нерви и неговите компоненти (хондроитинсулфат, GM1 и GD1b – ганглиозид, гликолипиди и сулфатиди). Най-важното антитяло (при 75% от пациентите с IgM свързана невропатия) реагира с миелин - асоциирания гликопротеин (MAG) на гликолипидите (сулфатидни компоненти на миелина).

Патоанатомично се установява демиелинизация и ремиелинизация.

Клинично има хронично-прогресиращ ход. Повечето пациенти с анти-MAG невропатия имат дистално симетрично засягане на крайниците с преобладаване на възбудните (изтръпване) и отпадни сетивни прояви. Първоначално се обхващат долните крайници с атаксия на походката. По-късно се засягат горните крайници, появява се и постурален тремор при MAG позитивните пациенти. Двигателните влакна са по-слабо ангажирани, като паретичните прояви и мускулни хипотрофии се развиват по-късно и са по-леки. Сухожилните рефлексии се нарушават по-късно в хода на заболяването.

При **множествен миелом** полиневропатия се развива само в 3-5% от случаите.

Клинично се представя като лека сетивно-моторна или чисто сетивна невропатия със субакутно или хронично - ремитентно протичане.

Остеосклеротичният миелом в групата на множествения миелом е с много ниска честота – 0,5 до 3% от болните. При него много по-често (50% от

болните) се установява полиневропатия.

Клинично при множествен или солитарен остеосклеротичен миелом се наблюдава хронична възпалителна демиелинизираща, предимно моторна полиневропатия.

POEMS синдромът (съчетание на полиневропатия, остеосклеротичен миелом, органомегалия, ендокринопатия, М-протеин и кожни промени) при остеосклеротичен миелом е свързан с абнормен моноклонал глобулин с ламбда лека верига. В Япония е по-чест и се нарича синдром на Crow-Fukase. Полиневропатия се развива при 50% от пациентите.

Клинично протича като умерено изразена сензомоторна полиневропатия. Кожните промени са хипертрихоза, бърз растеж на косата, задебеляване и хиперпигментация на кожата. Появяват се папиледема, хепатоспленомегалия, отоци и хипотиреоидизъм. В много случаи има лимфаденопатия поради ангиофоликуларна хиперплазия при болестта на Castleman.

Ликворното изследване показва силно повишен протеин в ликвора. При имуноелектрофореза се установява наличие на IgG или IgA парапротеин.

В кръвта се откриват пик на имуноглобулини, който е моноклонал, биклонал или мултиклонален и има ламбда лека верига.

ЕМГ изследването показва данни за демиелинизация, а по-късно в хода на заболяването – и за аксонална дегенерация.

При костно-мозъчна биопсия се установяват морфологично нормални, понякога леко повишен брой плазматични клетки, които са източника за парапротеините.

Рентгенологично при POEMS се откриват остеосклеротични лезии в дългите кости, прешлените, ребрата, pelvis или черепа.

Макроглобулинемията на Waldenstrom се дължи на моноклонално повишаване на IgM плазмената фракция. Заболяването е рядко и отговорно само за 2% от случаите с моноклонална гамапатия. По-често е при мъже между 50 и 70 годишна възраст. При 50% от пациентите се установяват анти MAG антитела. Предизвиква полиневропатия при 5% от пациентите.

Клинично полиневропатията се развива хронично и започва асиметрично. След време става симетрична, сетивна и дистална, предимно в долните крайници. Развива се сензорна атаксия. Липсват коленните и ахилови рефлексии.

Ликворният протеин е повишен, както и глобулиновата фракция. IgM моноклоналния протеин е над 3 mg/l. При 80% моноклоналните протеини са свързани с к леката верига.

ЕМГ изследването показва демиелинизиращо сензомоторно увреждане. Иглената ЕМГ показва фибрилации, остри положителни вълни и намален брой моторни акционни потенциали.

Криоглобулинемията може да бъде есенциална или вследствие на

множествен миелом, лимфома, съединително тъканни заболявания, хронична инфекция и хепатит С. Криоглобулина е серумен протеин, който преципитира при охлаждане. Той е от IgM или IgG тип и по-често е поликлонален. Криоглобулините са циркулиращи имунни комплекси, имуноглобулини, насочени срещу поликлонални имуноглобулини. Те са три типа. Тип I са съставени от моноклонални имуноглобулини, обикновено от IgM, насочени срещу поликлонални IgG. Тип I криоглобулини се появяват най-често при пациенти с дискразия на плазматични клетки. Тип II криоглобулините се състоят от комбинация от моноклонални IgM и поликлонални имуноглобулини насочени срещу поликлонални IgG. Тип III криоглобулини са смесица от поликлонални IgM, IgG и IgA, насочени срещу поликлонални IgG. Тип II и III са най-чести и се наричат смесена криоглобулинемия. Смесената криоглобулинемия може да бъде свързана с други заболявания, като лимфопролиферативни нарушения, заболявания на съединителната тъкан, хепатит B и C. Полиневропатия възниква при 25-90% от пациентите с първична и симптоматична форма на заболяването.

Патогенезата е свързана с парапротеина, който играе ролята на антиневрално антитяло. Възможно е интраваскуларното му депозиране в епинеуралните кръвоносни съдове да уврежда периферните нерви.

Клинично полиневропатията е хронична, дистална, симетрична и сензомоторна. По-рядко може да протече като множествена мононевропатия. Първоначално се проявява само с болки и парестезии при излагане на студ. Постепенно се развива мускулна слабост и хипотрофии в долните, а по-късно и в горните крайници. Развиват се феномени на Raynaud и пурпурни кожни обриви в крайниците.

В кръвта се установява криоглобулин.

ЕМГ изследването показва аксонална дегенерация. Сетивните влакна са увредени предимно в долните крайници. Иглената ЕМГ показва фибрилации и позитивни остри вълни, с намален брой моторни акционни потенциали в дисталните мускулни групи.

Нефамилната първична амилоидна полиневропатия не е свързана с друго заболяване. В някои случаи се предизвиква от множествен миелом. Вторичната амилоидоза се предизвиква от хронично възпалително или невъзпалително заболяване. Предизвиква се от моноклонален (рядко поликлонален) протеин в кръвта. Макрофагите чрез своите ензими разграждат големите имуноглобулини молекули и техните леки вериги агрегират и формират амилоидни отлагания в тъканите и периферните нерви. Плазматичните клетки могат и директно да продуцират леките вериги. При идиопатичната амилоидоза преобладават ламбда леките вериги, а при миелома – капа леките вериги.

Клинично се проявява около 65 годишна възраст с болки и парестезии, симетрична хипестезия за болка и температура и автономни нарушения, поради засягане на тънките влакна в периферните нерви. По-късно се появява мускулна слабост в крака, която може да обхване и ръцете. Могат да се засегнат дебелите нервни влакна със загуба на дълбоката сетивност. При 25% от пациентите се проявява синдром на карпалния канал. Характерни са изразените автономни нарушения – гастроинтестинални, мехурни, зенични и други. Прогресията на заболяването е бърза с преживяемост до 2 години.

Ликворът е нормален или с леко повишен протеин. Парапротеина се открива в серума и урината.

ЕМГ изследването показва засягане предимно на сетивните влакна в долните крайници. Иглената ЕМГ показва остри положителни вълни и фибрилации в мускулите предимно на долните крайници.

Диагнозата се потвърждава с биопсия на n. suralis установяване на амилоид.

Диференциалната диагноза включва фамилната форма на заболяването, паранеопластични и други полиневропатии със засягане на тънките нервни влакна.

Лечението при пациенти с IgA, IgG и IgM (MAG – негативни) – гамапатия с неопределена значимост и невропатия се провежда с кортикостероиди (както при ХВДП). Прилагането на интравенозен имуноглобулин или плазмафереза не е ефективно.

При болните с IgM (MAG – позитивни) – гамапатия и невропатия се прилага cyclophosphamid – 0,1 – 0,2 mg/kg/дн. в продължение на 4 седмици. Алтернатива е chlorambucil (4 пъти по 300 mg/m²) в продължение на 4 седмици.

Лечението при POEMS се провежда съвместно с хематолог (облъчване, dehydrocortison в комбинация с melphalan или cyclophosphamide).

Лечението на макроглобулинемичните полиневропатии се провежда с prednisone, chlorambucil, cyclophosphamide и повтаряща се плазмафереза.

Лечението на нефамилната първична амилоидна полиневропатия чрез имunosупресия не е ефективно. Лекува се симптоматично болката.

5. Идиопатични сетивни и автономни невропатии

5.1. Идиопатични сетивни невропатии (ганглионопатии)

Епидемиология. Описани са около 100 пациента в света. Жените боледуват малко по-често. Заболяването започва около 40 г. възраст.

Етиологията е неизвестна. При някои пациенти скоро преди започване на заболяването има грипоподобни симптоми или диария.

Патогенеза. Предизвикват се от автоимунен пристъп срещу заднокоренчевите ганглии. Възниква CD8+ Т-клетъчно медирана

цитотоксична атака срещу невроните в спиналните ганглии. Вероятно таргетният антиген е ganglioside GD1b, локализиран в невроните на заднокоренчевите ганглии.

Патохистологично се установява намаляване на тънките и дебели миелинови влакна. В спиналните ганглии се намира Валерова дегенерация и намаляване на броя на невроните.

Клинично може да прогресира много бързо (за часове) или по-бавно – за месеци и години. Може да протече монофазно, ремитентно, хронично-прогресивно или хронично-ремитентно. Дебюта на заболяването е с асиметрична хипестезия в лицето, тялото горните или долни крайници. По-късно се проявяват хиперестезии с болка. Хипестезията може да остане асиметрична или по-късно да стане симетрична. Засягат се предимно дебелите нервни влакна, с нестабилност на походката и неловкост в ръцете. Вибрационният и усета за положение на крайниците в пространството са нарушени. Температурният и болковият усет са по-слабо засегнати. Промените са по-изразени в ръцете, отколкото в краката. Мускулната сила е запазена, но нарушената проприоцептивна сетивност води до неловкост. Установяват се псевдоатетозни движение на ръцете, дизметрия, положителен Romberg и затруднена походка на тъмно. Сухожилните рефлексии са потиснати или липсващи.

Изследвания. *Ликворът* е с нормален или леко повишен протеин. При някои пациенти се установява моноклонална гамапатия IgM, IgG или IgA. При някои пациенти с IgM моноклонална гамапатия се установяват антиганглиозидни антитела (анти-GD1b). С оглед отхвърляне на паранеопластичен синдром трябва да се изследват антинеуронни ядрени антитела (анти-Нu и анти-Purkinje клетъчни). Трябва да се изследват антиклетъчни, SS-A и SS-B антитела за отхвърляне на синдром на Sjögren.

Неврографското изследване показва липсващи или нискоамплитудни сетивни нервни акционни потенциали (СНАП). Дисталните сетивни и моторни латентности са нормални или леко удължени. Амплитудите на СМАП са леко намалени (под 20%). Скоростите на провеждане по двигателните влакна са нормални или леко намалени. Н-рефлексите не се отвеждат. Иглената ЕМГ е нормална.

Диференциалната диагноза включва паранеопластична полиневропатия с анти-Нu антитела и сетивния ганглионит при синдрома на Sjögren. Диагнозата се поставя чрез изключване на токсична и паранеопластична полиневропатия, както и заболявания на съединителната тъкан (синдром на Sjögren) и инфекция с Epstein-Barr вирус.

Лечението може да се провежда с кортикостероиди, плазмафереза или имуноглобулин. Ефективността не е висока и при трайно увреждане на

сетивните неврони не може да възникне регенерация.

5.2. Идиопатични автономни невропатии

Описани са от Young и сътр. По-късно са описани няколко случая.

Патогенезата е свързана с автоимунна атака насочена срещу периферните автономни влакна или ганглии. При някои пациенти антителата са насочени срещу калциевите канали в пресинаптичните автономни нервни терминали.

Хистопатологично са намерени намален брой тънки миелинизирани нервни влакна.

Клиничното протичане е хетерогенно по отношение на началото, типа на автономния дефицит, наличието или липсата на соматично засягане и степента на възстановяване. Могат да протекат с различен автономен дефицит и засягане или не на соматичните нервни влакна. Селективна холинергична дисфункция се намира при 20% от пациентите, докато при останалите има различна степен на дифузна симпатикова и парасимпатикова дисфункция. При повечето (80%) от пациентите има ортостатично замаяване. Гастроинтестиналните симптоми (гадене, повръщане, диария, запек, илеус или постпрандиално подуване) са втори по честота (70%). При повечето пациенти има терморегулаторни нарушения с интолеранс към високи температури и нарушения в изпотяването. Често са налице размазано зрение, сухи очи и уста, ретенция или инконтиненция на урината и импотентност. При 30% от пациентите има мравучкане, нарушена сетивност и дизестезии в ръцете и краката. Мускулната сила е запазена.

Ходът на заболяването е монофазен, с прогресия, последвана от плато и бавно възстановяване. Възстановяването е непълно при повечето пациенти.

Изследвания. *Ликворът* е с леко повишен протеин, без плеоцитоза.

Тестовете за изследване на автономната нервна система показват при 60% от пациентите ортостатична хипотония и намалена вариабилност на сърдечната честота при дълбоко вдишване. При 40% от пациентите отговорът към манювър на Valsalva е абнормен – по-силно спадане на кръвното налягане през ранната втора фаза на отговора, липса на възстановяване на систоличното и диастолично кръвно налягане през късната втора фаза, или редуцирано до липсващо повишаване на систоличното и диастолично налягане през фаза IV. Стойностите на сумирания количествен судомоторен аксон рефлекс тест (QSART) са абнормни при 85% от пациентите. Повечето пациенти имат абнормен терморегулаторен тест за изпотяване с области на анхидроза в 12–97% от тялото. Налице е гастроинтестинална хипомобилност навсякъде от езофага до ректума.

ЕМГ и неврографските изследвания са нормални. Симпатиковият кожен

отговор може да липсва.

Лечението е симптоматично за ортостатичната хипотония, гастроинтестиналните и мехурни нарушения. Fluodrocortisone приет сутрин и на обяд повлиява плазменият обем. Започва се с 0,1 mg/дн. и се увеличава с 0,1 mg всеки 3–4 ден до постигане на контрол на кръвното налягане. Гастроинтестиналната хипомобилност се повлиява чрез metaclopramide. При пациенти със запек си използват лаксативи. Мехурните нарушения се лекуват от уролог чрез катетризация или холинергични агонисти.

Имуномодулиращото лечение чрез кортикостероиди, плазмафереза или имуноглобулини е без особен ефект.

6. Полиневропатии при първични и вторични васкулити

Периферните нерви се увреждат често при някои видове васкулити и болестите на съединителната тъкан.

Класифицират се на базата на калибъра на засегнатите кръвоносни съдове (малки, средни и големи). Друг признак, по който се класифицират е дали са системни или изолирани в периферната нервна система. Третият признак за класификация е според това дали васкулитът е първичен (polyarteritis nodosa, болест на Churg-Strauss, грануломатоза на Wegener, криоглобулинемия) или вторичен, вследствие на други системни заболявания (болести на съединителната тъкан, инфекции, медикаментозни реакции, малигнени заболявания).

Хистопатология. Васкулитът е хистологична диагноза, която изисква установяване на трансмурална възпалително-клетъчна инфилтрация и некроза на стената на кръвоносните съдове. Имунохистологичното изследване установява депозиране на имуноглобулин (IgM и/или IgG) и комплемент в кръвоносните съдове. Наблюдава се асиметрична загуба на нервни влакна и активна Валерова дегенерация, ако васкулитът е предизвикал инфарктиране на нерва. Обикновеното възпаление е неспецифична находка и не винаги е свързано с васкулит. Некротизиращият васкулит настъпва вследствие на исхемия на тъканите, кръвоснабдявани от увредените съдове.

Клинично васкулитите имат някои общи симптоми, с вариации според увредените кръвоносни съдове. Всяко специфично заболяване има характерни системни симптоми, но клиничните прояви от страна на периферната нервна система се припокриват.

Периферната нервна система се засяга по три патерна. Първият е множествена мононевропатия, при която се засягат няколко нерва, което води до асиметричност на симптомите. Вторият е застъпваща се множествена мононевропатия, при която се засягат едни и същи нерви двустранно, но в различна степен и със засягане на различни мускулни групи. Това води до

генерализирано, но асиметрично засягане. След време асиметрията може да се изглади и да се оформи засягане тип ръкавици и чорапи, както при повечето дистални симетрични полиневропатии. Двата вида множествена мононевропатия се установяват при 60–70% от пациентите, а дистална симетрична полиневропатия – при 30–40%.

Най-честият симптом е парещата дизестезична болка по хода на анатомичната инервация на засегнатите нерви. Засягат се двигателните и сетивните влакна, с двигателни и сетивни нарушения. При дистално симетрично засягане сетивните и двигателни нарушения са локализирани под формата на ръкавици и чорапи.

Изследвания. *Биопсията* на периферен нерв установява характерната хистопатологична находка.

Неврографията показва асиметрично намаляване на амплитудата или липса на СНАП. Същите промени се установяват по отношение на СМАП. Дисталните моторни латентности са нормални или леко удължени. Скоростите на провеждане по двигателните влакна са в норма. В някои случаи може да се установи блок на провеждането. Иглената ЕМГ показва остри положителни вълни и фибрилации в мускулите, инервирани от засегнатите нерви. След време може да нараснат продължителността и амплитудите на акционните потенциали на двигателните единици.

Лечението на системните васкулити се провежда с комбинация от кортикостероиди и cyclophosphamide. Хиперсензитивните и изолираните васкулити се лекуват само с кортикостероиди.

Methylprednisolone се прилага първоначално в доза 1 g интравенозно, ежедневно 3 дни. След това се превключва на перорално prednisone 1,5 mg/kg/дн., до 100 mg/дн., приет като единична сутрешна доза. След 2–4 седмици се преминава на алтерниращи приеми през ден по 100 mg. Желателно е да се добави калций, витамин D и бифосфанати за превенция на остеопорозата.

Cyclophosphamide се започва заедно с кортикостероидите, перорално или интравенозно. Пероралният прием в доза 1,0–2,0 mg/kg е по-ефективен супресор на имунната система, но има повече странични реакции (хеморагичен цистит). Месечните интравенозни пулсове се прилагат в единична доза 500–1000 mg/m² площ на тялото. Добавят се sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) за намаляване на токсичността върху пикочния мехур и ondansetron за намаляване на гаденето. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани, за намаляване на токсичността върху пикочния мехур. След интравенозното приложение левкоцитите спадат максимално към 7–18 ден. През този период рискът от инфекции е най-голям.

Лечението продължава до настъпване на подобрение или стабилизиране, обикновено 4–6 месеца. След това prednisone се намалява постепенно с 5 mg

всеки 2–3 седмици. Пулсовият cyclophosphamide се продължава поне 1 година. При липса на ефект от интравенозния cyclophosphamide, се преминава на перорален прием. При пациентите със Churg-Strauss синдром се налага продължителен прием на prednisone, поради наличието на астма. Нови пристъпи могат да се появят при 50% от пациентите с грануломатоза на Wegener. При тях може да се наложи доживотна имunosупресивна терапия.

При рефрактерни на лечение пациенти може да се опита methotrexate (0,15–0,3 mg/kg/седмично) в комбинация с кортикостероиди, azathioprine, cyclosporine, tacrolimus или chlorambucil.

При пациенти с хепатит В или С конвенционалното лечение с високи дози кортикостероиди и cyclophosphamide води до персистиране и репликация на вируса, с повишаване на риска за чернодробно увреждане. Кортикостероидите се прилагат само през първите няколко седмици, за повлияване на животозастрашаващите симптоми на системния васкулит. След това те се спират. Прилагат се плазмафереза и антивирусни медикаменти, като vidarabine или α -интерферон (3 милиона единици 3 пъти седмично).

6.1. Първични системни васкулити на средните и големи кръвоносни съдове

Гигантоклетъчните васкулити са две форми – темпорален и артериит на Takayasu. Само при темпоралния артериит възникват периферни невропатии. Засяга средните и големи артерии, особено аортната арка и нейните клонове, външните и вътрешни клонове на каротидните артерии и ветебралните артерии.

Клинично пациентите се оплакват от главоболие, миалгии и прищракване на долната челюст. При 8-23% от пациентите има исхемична оптична невропатия с вторична загуба на зрението. Друго важно усложнение са мозъчните инсулти. При 14% от пациентите се засяга периферната нервна система под формата на множествени моноевропатии, радикулопатии, плексопатии или генерализирани сензомоторни невропатии. При палпация темпоралната артерия е чувствителна и уплътнена.

Изследвания. СУЕ е увеличена при всички пациенти.

Биопсията на темпоралната артерия е негативна при 30% от пациентите. При останалите пациенти се установява възпалителна инфилтрация с гигантски клетки на кръвоносните съдове.

Лечението с кортикостероиди (prednisone) или cyclophosphamide е ефективно. Плазмафереза се прилага при криоглобулинемия.

6.2. Първични системни васкулити на средните и малки кръвоносни съдове

Polyarteritis nodosa е най-честият некротизиращ васкулит. Заболяването

е системно и засяга предимно средните и по-слабо малки артерии в множество органи. При 70% от пациентите възникват полиневропатии, най-често множествени мононевропатии. Най-често се засяга n. ischiadicus или неговите клонове – n. peroneus и n. tibialis. Краниалните невропатии и засягането на нервната система са редки (под 2% от пациентите).

Заболяемостта е от 2 до 9 на милион население.

Патогенезата не е известна. Предполага се Т-клетъчен процес, медиран от ендотелни клетки. Вторична роля играе комплемент-медираната съдова увреда.

Клинично се проявява между 40 и 60 г. възраст с повишена температура, загуба на апетит и тегло. Проявява се с мултисистемна дисфункция със засягане на бъбреците, черния дроб, мускулите, кожата и гастроинтестиналния тракт. Миалгиите и артралгиите са чести (до 70%). Кожните промени (25-60% от пациентите) включват петехии, папули, подкожни нодули, livedo reticularis и дистални гангрени. Васкулитите на гастроинтестиналния тракт се проявяват с абдоминална болка и кървене. Бъбречната исхемия води до бъбречна недостатъчност. Орхитът е също класически симптом. Могат да се установят феномен на Reupaud и понякога смесена поликлонална криоглобулинемия.

Изследвания. СУЕ е повишена над 60 mm/час. Ревматоидният фактор, С-реактивния протеин и α_2 глобулините са повишени. Има левкоцитоза и нормохромна анемия. При 30% от пациентите се установява хепатит В антигенемия. При някои пациенти може да има инфекция с хепатит В или HIV. При абдоминална ангиография може да се установи васкулитна аневризма.

При биопсия, инфилтратите са съставени предимно от CD8+ Т-клетки и макрофаги. Полиморфонуклеарни клетки има в областта на фибриноидните некрози. Имуноцитохимично се установява депозиране на IgM, IgG и комплемент в кръвоносните съдове. За разлика от синдрома на Churg-Strauss няма формиране на грануломи и еозинофилна инфилтрация.

Синдрома на Churg-Strauss (алергичен ангиит/грануломатоза) е рядко заболяване.

Заболяемостта е само 30% от тази на polyarteritis nodosa, но засяга еднакво често с него периферната и централна нервна система.

Клинично има дихателни нарушения, за разлика от polyarteritis nodosa. Развива се алергичен ринит, назална полипоза и синусит, последвани от астма. Астмата започва в по-късна възраст, отколкото идиопатичната. При 50% от пациентите има белодробни инфилтрати, поради астмата и хиперееозинофилията. Симптомите на системния васкулит започват средно 3 години след началото на астмата. При 16-49% от пациентите се развива некротизиращ гломерулонефрит, за разлика от исхемичната нефропатия при polyarteritis nodosa. С изключение на белодробните и бъбречни прояви,

останалите симптоми на polyarteritis nodosa и синдрома на Churg-Strauss са еднакви. Множествен мононеврит се намира при до 75% от пациентите.

Изследвания. Установява се еозинофилия (често над $10^9/l$), левкоцитоза, повишени СУЕ, С-реактивен протеин, ревматоиден фактор, серумни IgG и IgE. Намират се антиневротрофилни антитела (ANCA) и първична миелопероксидаза (p-ANCA). Съчетанието на еозинофилия и астма е патогномонично за синдрома.

Биопсията показва данни за некротизиращ васкулит на средните и малки артерии и вени. Възпалителните инфилтрати се състоят от CD8+ цитотоксични Т-лимфоцити и CD4+ хелперни Т-лимфоцити, както и по-малко еозинофили.

Грануломатозата на Wegener е рядко заболяване с некротизиращи грануломатозни инфилтрации и лезии в горния и долен дихателен тракт, гломерулонефрит и антинеутрофилни антитела към цитоплазмени антигени. Засяга средните и малки кръвоносни съдове.

Клинично ранните симптоми на респираторното засягане са назална секречия, кашлица, хемоптоз и диспнея. Добавя се и лицева болка. При 30-50% от пациентите има някакво засягане на нервната система, но само при 15-20% има множествена мононевропатия или симетрична полиневропатия. Наличието на невропатия корелира с тежестта на бъбречното увреждане. При 10% от пациентите вследствие на назални и параназални грануломи възникват краниални невропатии (II, VI и VII КН).

Изследвания. Установяват се характерни антинеутрофилни антитела срещу протеиназа-3 (c-ANCA). Няма еозинофилия, нито еозинофилни инфилтрати при биопсичното изследване.

Микроскопичният полиангит засяга малките артериоли, венули и капиляри. За разлика от polyarteritis nodosa не се установяват имунни депозити в кръвоносните съдове.

Заболяването е рядко, засяга само 30% от броя на пациентите с polyarteritis nodosa.

Клинично започва средно на 50 г. възраст. Протича като polyarteritis nodosa, но често се засягат белите дробове. Възпалението на белодробните капиляри води до дифузно алвеоларно увреждане и интерстициална фиброза. Полиневропатия възниква при 14-36% от пациентите. При повечето пациенти се засягат бъбречните функции (хематурия, повишени урея и креатинин). При биопсия се установява фокална сегментна тромбоза и некротизиращ гломерулонефрит.

Изследвания. Установяват се p-ANCA, понякога и c-ANCA антитела.

Синдромът на Behcet е с неизвестна етиология.

Мъжете се засягат по-често.

Клинично се характеризира с повтарящи се орални и генитални

улцерации, свързани с възпаление на очите. Други симптоми са артрит, тромбофлебит, кожни лезии и васкулит на средните и малки артерии. ЦНС се засяга по-често от периферната, със стволони инсулти, менингоенцефалити и психоза. Проявява се с множествена моноевропатия или сензомоторна генерализирана полиневропатия.

6.3. Вторични системни васкулити

Васкулитите при заболявания на съединителната тъкан са най-чести при ревматоиден артрит, системен lupus erythematosus, синдрома на Sjogren и системна склероза. Невропатиите са чести усложнения. Невропатията е често усложнение при заболявания на съединителната тъкан, но по-рядко се предизвикват от истински васкулит.

Клиничните, хистологични и неврофизиологични прояви са подобни на тези при periarteritis nodosa.

Инфекциозните васкулити, които засягат периферната нервна система могат да възникнат вследствие на вируси, като herpes varicella zoster, cytomegalovirus (CMV), HIV, хепатит В и С. Множествена моноевропатия при HIV или CMV инфекция възниква при 3% от пациентите със СПИН. Хепатит В и С може да предизвика polyarteritis nodosa или васкулит на малките кръвоносни съдове, свързан с криоглобулинемия. Лаймската болест, предизвикана от спирохетата *Borrelia burgdorferi*, също е свързана с различни невропатии, предизвикани от васкулит.

Васкулити при малигнени заболявания, свързани със засягане на периферната нервна система се предизвикват от белодробен дребноклетъчен карцином и лимфома, по-рядко от карцином на бъбреците, жлъчните канали, простатата и стомаха. Васкулитните невропатии са редки.

Патогенезата в повечето случаи е свързана не с некротизиращ васкулит, а на трансмурално и периваскуларно възпаление на малките кръвоносни съдове, без некроза. Усложненията при белодробния дребноклетъчен карцином могат да се дължат на anti-Hu антитела.

Клинично увреждането на периферната нервна система може да протече със симетрични или несиметрични сетивни нарушения, дизестезия и двигателна слабост. Лимфомите могат да се усложнят с не васкулитни паранеопластични невропатии или лимфоматозната инфилтрация на периферните нерви да предизвика множествени моноевропатии или генерализирани невропатии.

Хиперсензитивните васкулити предизвикани от медикаменти са самоограничаващи се.

Патогенезата е свързана с комплемент медирана левкоцитокластична реакция.

Клинично протичат предимно с кожни прояви. По-често се засяга ЦНС

при прием на амфетамини, кокаин и опиоиди. ПНС се засяга рядко.

Лечението е с кортикостероиди.

Васкулити при есенциална смесена криоглобулинемия. Този тип криоглобулинемия се установява при липса на друго системно заболяване освен вирусен хепатит. Повечето случаи са свързани с хепатит С антигенемия.

Заболяемостта от полиневропатии при различни типове криоглобулинемии е от 25 до 90%.

Патогенезата е свързана с исхемия поради хипервискозитет или васкулит свързан с депозиране на имунни комплекси в малките епинеурални кръвоносни съдове.

Клинично протича като болезнена дистална симетрична полиневропатия и по-рядко като множествена мононевропатия.

Изследвания. Неврографията показва липсващи или със снижена амплитуда СНАП и СМАП, предимно в долните крайници. Иглената ЕМГ показва остри положителни вълни, фибрилации и редуциран брой акционни потенциали на моторните единици, предимно в дисталните мускулни групи.

6.4. Несистемни васкулити

Несистемните или изолирани васкулити на периферната нервна система предизвикват 30-58% от васкулитните невропатии.

Етиологията на тези селективни васкулити не е известна.

Патогенезата е свързана със засягане на малките и средни артерии на епиневриума и периневриума в които се депозират имунни комплекси. Т-клетките са основен източник на матриксните металопротеинази (ММР) ММР-2 и ММР-9, а стромата на периневриума и ендоневриума – допълнителен. Металопротеиназите ММР-2 и ММР-9 (желатиназа А и В) са от семейството на ендопепсидазите и имат афинитет към различни извънклетъчни матриксни протеини. Повишени са в периферните нерви на пациентите с несистемен васкулит. ММР могат да деградираат компонентите на субендотелната базална мембрана, като по този начин дават възможност на възпалителните клетки да нарушат кръвно-нервната бариера и да навлязат в периферните нерви.

Клинично протичат подобно на невропатиите при polyarteritis nodosa, без засягане на вътрешните органи. Могат да протекат като множествени мононевропатии или дистални симетрични полиневропатии.

Изследвания. Установяват се повишено СУЕ и ниски титри на ANA.

Лечението с кортикостероиди или cyclophosphamide е ефективно.

Прогнозата е по-добра, отколкото при системните васкулити.

7. Невропатии при автоимунни заболявания на съединителната тъкан

Синдромът на Sogren се характеризира с комплекса sicca – xerophthalmia (сухи очи), xerostomia (суха уста) и сухота на други мукозни мембрани.

Епидемиология. Жените боледуват много по-често. Заболяването започва в средна възраст.

Хистопатологично при сензомоторна полиневропатия в периферните нерви се установява аксонална дегенерация и вторична сегментна демиелинизация. Често се вижда неспецифично периваскуларно възпаление на периневралните и ендоневрални кръвоносни съдове. По-рядко се установява некротизиращ васкулит. При сетивна невропатия намалява броя на по-дебелите миелинизирани нервни влакна. Може да има периваскуларно лимфоцитно (CD8 Т-клетки) възпаление на ендоневралните и периневралните кръвоносни съдове. В заднокоренчевите ганглии се установява лимфоцитна (предимно CD8 Т-клетки) инфилтрация и дегенерация на клетъчните тела.

Етиологията и специфичните тригери не са известни.

Патогенезата на невропатията е автоимунна, но антигените не са известни. Сетивната невропатия се дължи на автоимунна атака, насочена към сетивните ганглии. Някои случаи (30%) могат да бъдат предизвикани от некротизиращ васкулит.

Клинично може да протече със симптоми от засягане на ЦНС, които наподобяват трансверзален миелит или множествена склероза.

Невропатия възниква при 10–50% от пациентите и може да бъде първи симптом. Най-често е аксонална сензомоторна невропатия, със сетивни нарушения и мравучкане в дисталните участъци на крайниците. Могат да се появят парене и парестезии. Ако има мускулна слабост, тя е слабо изразена. Автономната невропатия е рядка.

При някои пациенти се развива сетивна невропатия (ганглионит). Може да започне остро или постепенно, с прогресивни мравучкания и сетивни нарушения в крайниците и понякога в лицето. Ръцете се засягат повече от краката, симптомите са асиметрични, дори едностранни. Намалени са всички сетивни модалности, особено вибрационния и усета за положение на крайниците в пространството. Може да възникне сетивна атаксия и псевдоатетоза. При засягане на долните крайници се установява положителен симптом на Romberg. При някои пациенти може да има намалена сетивност в областта инервирана от тригеминалния нерв. Често има симптоми на автономна недостатъчност с положителен зеничен симптом на Adie, анхидроза, тахикардия и ортостатична хипотония. Сухожилните рефлексии са намалени или липсващи. Мускулната сила е запазена, но движенията могат да бъдат неловки, поради сетивните нарушения.

Изследвания. Често се установяват SS-A/Ro и SS-B/La антитела в серума.

В ликвора не се установяват нарушения.

Биопсията потвърждава диагнозата чрез установяване на лимфоцитна инвазия в слюнчените жлези или устните.

Неврографията при пациенти с дистална сензомоторна невропатия установява намаляване на амплитудата на СНАП и на скоростите на провеждане по сетивните влакна. Иглената ЕМГ показва фибрилации и остри положителни вълни, повишена амплитуда и продължителност на акционните потенциали на моторните единици.

При пациенти със сетивна невропатия се установява намаляване на амплитудите или липсващи СНАП в горните и долни крайници. Горните крайници са по тежко засегнати и засягането може да бъде асиметрично. Двигателните влакна не са засегнати.

Лечението е имunosупресивно, но без голям ефект.

Ревматоидният артрит засяга 1% от населението и при 50% от пациентите се наблюдава полиневропатия. Васкулит възниква при 8-25% от пациентите, което прави ревматоидния артрит третият по честота причинител на васкулитна невропатия, след polyarteritis nodosa и изолираните васкулити на периферната нервна система.

Клинично васкулитната невропатия се проявява 10–15 години след другите симптоми на заболяването. Рядко може да бъде първи симптом. Може да се прояви като множествена или застъпваща се множествена моноевтропатия или генерализирана симетрична полиневропатия.

Изследванията показват антинуклеарни антитела (ANA), повишени СУЕ и ревматоиден фактор в серума.

Неврографията показва промени, както при други форми на некротизиращ васкулит. При 75% от пациентите с ревматоиден артрит има данни за лека сетивна невропатия, без данни за некротизиращ васкулит.

Биопсията при пациенти без данни за некротизиращ васкулит показва задебеляване на епинеуралните и ендонеурални кръвоносни съдове и периваскуларно възпаление.

Системният lupus erythematosus (SLE) е често заболяване на съединителната тъкан.

Болестността при възрастни е 1 на 2000 души население.

Патогенезата е автоимунна. В нервните фасцикули и ендотелните клетки са установени мононуклеарни възпалителни инфилтрати и повишена експресия на клас II антигени.

Клинично се проявява със засягане на множество органи и системи. Почесто засяга централната, но може да засегне и периферната нервна система. При 2–27% от пациентите се установява невропатия. Най-често протича с бавно прогресиращи дистални сетивни нарушения. Често е налице лека автономна

невропатия. При някои пациенти възникват вторично множествени мононевропатии, вследствие на некротизиращ васкулит. С времето и прогресията на заболяването множествените мононевропатии се припокриват и се създава впечатление за симетрична невропатия. По-рядко се наблюдава генерализирана сензомоторна полиневропатия, подобна на ОВДП или ХВДП.

Изследвания. Неврографията показва генерализирана, предимно сетивна аксонопатия с липсващи или нискоамплитудни СНАП. Може да се наблюдава леко намаление на амплитудата на СМАП и леко забавяне на скоростите на провеждане по двигателните влакна. При пациентите с некротизиращ васкулит ЕМГ находката е обичайна за този тип мононевропатии. При пациентите с генерализирана сензомоторна полиневропатия се установяват белези на демиелинизация при неврографията.

Лечението е имуносупресивно. Ефективно е при пациенти с невропатия свързана с васкулит. По-слабо ефективно е при пациенти с генерализирана сетивна или сензомоторна полиневропатия без данни за васкулит. При пациенти с полиневропатия подобна на ОВДП се прилага лечение, както при ОВДП.

Системната склероза (склеродермия) протича с прогресираща фиброза на кожата, гастроинтестиналния тракт, бъбреците и белите дробове.

Невропатия се проявява при 5–14% от пациентите.

Патогенезата на невропатията не е известна, но васкулитната генеза е изключително рядка.

Клинично протича като дистална симетрична, предимно сетивна полиневропатия. Може да протече и като краниална мононевропатия. Най-често се засяга тригеминалният нерв, със сетивни нарушения, дизестезии, болка като електрически ток или боцкания в областта на лицето. По-рядко се засягат VII и IX краниален нерв.

CREST синдрома (калциноза, феномен на Raynaud, езофагеален дизмотилитет, склеродактилия и телеангиектазии) е ограничена форма на склеродермия. При 1–2% от пациентите са описани множествени мононевропатии. Клиничните, ЕМГ и хистологични симптоми показват данни за некротизиращ васкулит, като причина за невропатията.

Смесеното заболяване на съединителната тъкан (MCTD) е синдром при който се припокриват SLE, склеродермия и полимиозит. Няма детайлно проучване на невропатията. Съобщава се при 10% от пациентите за лека дистална аксонална сензомоторна полиневропатия.

8. Саркоидоза

Представява мултисистемно грануломатозно заболяване, което засяга черния дроб, слезката, мукозните мембрани, паротидната жлеза, мускулната тъкан, централната и периферна нервна система.

Жените се засягат по-често.

Хистопатология. Основната находка са неказеиращи грануломи в различни тъкани. При засягане на периферните нерви при биопсия на нерв се установява профузна инфилтрация с множество саркоидни туберкули, които засягат всички области на поддържащите нервни структури (ендоневриум, периневриум и епиневриум) и са свързани с лимфоцитен ангиит. Налице е комбинация от аксонална загуба и демиелинизация.

Етиологията не е известна.

Патогенезата на саркоидозата е автоимунна, но патогенетичният механизъм не е добре изяснен. Невропатията може да бъде в резултат на директна компресия, исхемия, комбинация от двата фактора или да се дължи на други неизяснени фактори. Засягането на краниалните нерви и мононевропатиите на периферните нерви вероятно се дължат на директна инвазия и компресия на нерва. Невропатиите, които наподобяват ОВДП и ХВДП се дължат на дифузна инфилтрация на нерва и нервното коренче или на имунологични нарушения свързани със саркоидозата.

Клиничното протичане е много индивидуално и варира от инцидентно установяване при рентгенографии на гръден кош на хилусна аденопатия, до тежки функционални нарушения и смърт. При повечето пациенти се наблюдават неспецифични симптоми, като повишена температура, загуба на тегло и умора. Клинично са налице преходни еритематозни подкожни възли в претибиялната област, придружени от артралгии. Могат да се палпират периферни лимфни възли. Често заболяването започва с остър грануломатозен увеит, който може да прогресира до сериозно нарушение на зрението и слепота. Чести са мукозните лезии в носа и синусите.

При 5% от пациентите се засягат периферната и централната нервна система. В централната нервна система най-често се засягат менингите, хипоталамуса и хипофизата. В периферната нервна система се засягат краниалните и периферните нерви, особено в областта на спиналните коренчета. Често се проявява като пристъпно-ремитентна множествена мононевропатия на краниалните нерви. Всички краниален нерв може да се засегне. Най-често се засяга VII КН, понякога двустранно. Често се засягат II и XI КН.

При някои пациенти клиничното протичане е подобно на радикулопатия на едно или повече нервни коренчета. При генерализирано засягане на коренчетата симптомите са много подобни на ОВДП или ХВДП. Най-често периферната нервна система се засяга под формата на субклинична множествена мононевропатия, която се установява при неврографско изследване. По-рядко клиничното протичане е под формата на бавно прогресираща първична сетивна, моторна или сензомоторна невропатия.

Изследвания. Неврографията при субклинична невропатия показва

липсващ или с намалена амплитуда СНАП в засегнатите нерви. СМАП и скоростите на провеждане по двигателните влакна са в норма. ЕМГ изследването е нормално.

При пациенти със симетрична сензомоторна невропатия СНАП е с намалена амплитуда или липсва. Скоростта на провеждане по сетивните влакна е намалена с 20%. По-голямо забавяне на скоростта има при пациенти с добавена демиелинизация към аксоналната дегенерация. Скоростта на провеждане по двигателните влакна е намалена с 20% в долните крайници. СМАП са с намалена амплитуда или липсват в долните и с нормални параметри в горните крайници. При пациентите с полирадикулопатия СНАП са в норма, за разлика от СМАП. Игленото ЕМГ изследване при пациенти с дълготрайно заболяване и клинично проявена сензомоторна невропатия или полирадикулопатия показва аксонална загуба. Установяват се остри положителни вълни и фибрилации. Продължителността, амплитудата и броя на фазите на акционните потенциали на моторните единици нарастват.

Лечението на невросаркоидозата, засягаща краниалните нерви се провежда успешно с кортикостероиди. При резистентни пациенти се прилагат имunosупресивни медикаменти (cyclosporine). След преустановяване на лечението заболяването рецидивира.

9. Идиопатични периневрити

Периневрита е неспецифична хистологична абнормност, с възпаление и задебеляване на периневриума. Може да се установи при биопсия на нерв при пациенти с невропатии вследствие на diabetes mellitus, заболявания на съединителната тъкан, улцерозен колит, васкулити (включително криоглобулинемия), лимфома и други злокачествени заболявания. Описва се и при пациенти с ОВДП и ХВДП. Тази находка не е свързана с определен тип невропатия. Идиопатични периневрити се установяват като основна хистологична находка и при пациенти без системни заболявания.

Хистопатологично се установява задебеляване и фиброза на периневриума. Хроничните инфилтрати от възпалителни клетки в периневриума са съставени от лимфоцити и макрофаги. Може да се установи леко периваскуларно възпаление и загуба на миелинизирани нервни влакна, вследствие на аксонална дегенерация. Периневрита, задебеления периневриум и загубата на нервни влакна могат да бъдат асиметрични в отделните нервни сночета, което предполага исхемична увреда.

Патогенезата не е ясна, но вероятно е автоимунна. Дискутира се дали периневрита е отделно заболяване. Периневрита може да увреди периферните нерви посредством исхемия, нарушено хранене и отделяне на токсините от нервните влакна към ендоневриума и обратно, както и посредством директна

хуморална или клетъчна автоимунна атака насочена срещу нервните влакна.

Клиничното протичане е вариабилно. При периневрит вследствие на диабет или васкулит се развива множествена мононевропатия, със сетивни нарушения, дизестезии, хиперпатия и мускулна слабост в зоната на инервация на множество засегнати периферни нерви. При други пациенти се развива хронична прогресивна и симетрична двигателна и сетивна загуба, неразличима от ОВДП и ХВДП. При друга група пациенти с идиопатичен периневрит клиничната картина е различна, с мигриращи области от сетивни нарушения, хипестезия, хиперпатия, дизестезии и болка при разтягане на нервните стволоче. Симптомът на Tinel е положителен в засегнатите нерви. Тънките сетивни нервни влакна са по-силно засегнати от дебелиите. Сухожилните рефлексии и мускулната сила са запазени.

Протичането на заболяването е пристъпно-ремитентно.

Изследвания. Лабораторните изследвания, включително ANA, ESR, чернодробни тестове, електрофореза на серумни протеини и изследвания за васкулит са нормални. Ликворният протеин е нормален при пациенти със сетивна невропатия. Наличието на лабораторни абнормности говори за системно заболяване, като васкулит. Повишен ликворен протеин се установява при пациенти с форми наподобяващи ОВДП и при пациенти с диабет с множествена мононевропатия или лумбосакрална полирадикулоплексопатия.

Неврографски се установяват намалени по амплитуда или липсващи СНАП. Скоростите на провеждане по двигателните влакна и иглената ЕМГ са нормални, освен при пациенти с множествена мононевропатия или радикулоплексопатия с двигателни и сетивни нарушения.

Лечението се провежда с имунотерапия. При пациентите с истински васкулит или ОВДП се провежда имunosупресия, IVIG или плазмафереза. Prednisone повлиява болката при пациенти с идиопатична сетивна невропатия.

10. Хиперееозинофилен синдром

Характеризира се с еозинофилия, придружена от различни кожни, сърдечни, хематологични и неврологични нарушения.

Патогенезата е вероятно автоимунна. В заболяването не участва васкулитен компонент, освен в кожните промени. Нарушената функция на множество органи се свързва с еозинофилия и някои разпадни продукти на еозинофилите.

Клинично невропатия се проявява при 6–14% от пациентите. Протича като генерализирана полиневропатия или множествена мононевропатия. При някои пациенти се проявява и възпалителна миопатия.

Неврографските промени са характерни за аксонална сензомоторна невропатия.

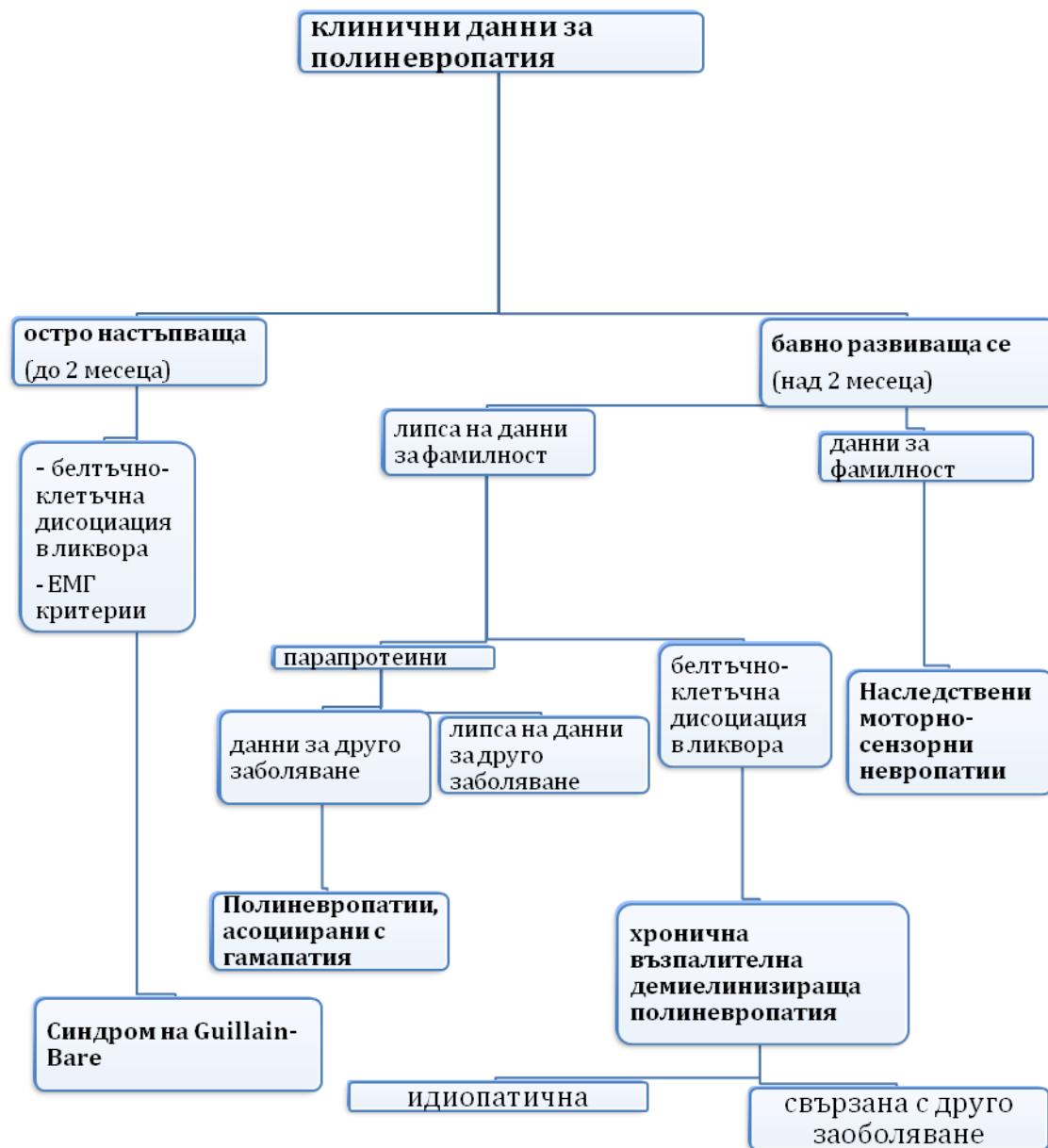
11. Синдром на Isaacs

Известен е още като невромиотония или синдром на продължителна активност на мускулните влакна. По-често е спорадичен, отколкото наследствен.

Етиологията е паранеопластична при злокачествено заболяване. При някои пациенти с придобитата форма се установяват автоантитела срещу волтажно зависимите К канали в периферните нерви. Мутации в тези канали се установяват при пациенти с наследствена епизодична атаксия, при които също има генерализирана миокимия.

Клинично се проявява с мускулни съкращения (миокимия) в покой, мускулни крампи и повишен мускулен тонус, които се засилват след движение и ексцесивно изпотяване. Може да има или не симптоми на невропатия. Придобитата форма може да придружава други автоимунни заболявания, като myasthenia gravis и ХВДП, тимом и рак (лимфома и дребноклетъчен белодробен карцином).

Фиг. 1. Алгоритъм за диагностика на имунно медиирани полиневропатии.



Фиг. 2. Алгоритъм за лечение на имунно медиирани полиневропатии

