

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Сафиулина Эльвира Ирековна

Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Зиновьева Ольга Евгеньевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Понятие амилоидоза, амилоида, историческая справка, классификация заболевания.....	11
1.2 Системный первичный AL-амилоидоз: эпидемиология, патогенез, особенности клинической картины поражения ПНС	16
1.3 Наследственный TTR-амилоидоз: эпидемиология, патогенез, особенности клинической картины поражения ПНС	21
1.4 Дифференциальный диагноз, особенности диагностики системного амилоидоза	29
1.5 Методы лечения первичного AL- и наследственного TTR- амилоидоза	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Общая характеристика исследования	37
2.2 Клинические методы исследования	38
2.3 Инструментальное обследование	41
2.4 Патоморфологическое исследование биоптатов кожного лоскута	42
2.5 Статистическая обработка результатов	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1 Клиническая характеристика пациентов с системным амилоидозом	46
3.2 Клиническое неврологическое обследование.....	53
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ..	65
4.1 Результаты стимуляционной электромиографии	65
4.2 Результаты количественного сенсорного тестирования	75

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН	82
5.1 Результаты лазерной конфокальной микроскопии нервов роговицы	82
5.2 Оценка плотности интраэпидермальных нервных волокон	85
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125
ПРИЛОЖЕНИЕ А	140
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Системный амилоидоз объединяет группу заболеваний, характеризующуюся внеклеточным диффузным отложением фибриллярного белка (амилоида), что ведет к поражению различных органов и систем. В настоящее время известно более 30 белков-предшественников амилоида, которые обуславливают тип амилоидоза и его клинические особенности [15,23,29]. Наиболее часто в практике врача-невролога встречается первичный AL-амилоидоз, а среди наследственных типов – транстиретиновый амилоидоз (TTR-амилоидоз), при которых поражение периферической нервной системы (ПНС) может развиваться в дебюте, на ранних и поздних стадиях заболевания.

Эпидемиология системного амилоидоза остается до конца неизученным вопросом, в том числе в Российской Федерации. Однако, в последние годы в связи с растущей осведомленностью врачей и доступностью методов диагностики, случаи заболевания стали выявляться чаще, в том числе на ранних стадиях, что особенно актуально для назначения патогенетической терапии [22].

Поражение ПНС при системном амилоидозе относится к нередким проявлениям заболевания. У большинства пациентов неврологическая симптоматика представлена разнообразными клиническими проявлениями периферической соматической и автономной невропатии, что обусловлено диффузным отложением амилоида в эпи-, пери-, эндоневрии, в окружающих сосудах, вегетативных ганглиях, приводя к ишемизации и компрессии окружающих тканей, а также непосредственным токсическим воздействием амилоидных фибрилл [6,60,70,75,84].

Полиморфизм клинических проявлений приводит к затруднениям в определении этиологического фактора невропатии. Нередко, в случаях прогрессирующей дистальной полиневропатии в рамках системного амилоидоза, ошибочно диагностируют хроническую воспалительную демиелинизирующую

невропатию (ХВДП), идиопатическую аксональную полиневропатию, болезнь двигательного нейрона (БДН) [29].

Характерное для AL и TTR-амилоидоза прогрессирующее поражение периферических соматических нервов, а также дисфункция автономной нервной системы приводят к быстрой инвалидизации пациентов, что делает особенно актуальной задачу ранней диагностики и своевременного назначения доступной в настоящее время патогенетической терапии. Важным представляется дальнейшее изучение клинической картины поражения ПНС в случаях TTR-амилоидоза и первичного AL-амилоидоза, а также оценка информативности используемых диагностических методов.

Степень разработанности темы

В отечественной литературе с каждым годом увеличивается количество статей, посвященных изучению системного амилоидоза, однако, в настоящее время отсутствуют оригинальные исследования с анализом полиморфизма клинических неврологических проявлений у пациентов данной группы. В последние годы выросла осведомленность врачей по указанной патологии, появилась возможность проведения молекулярно-генетического тестирования, диагностических методов исследования. Таким образом, случаи заболевания стали выявляться чаще, в том числе на ранних стадиях, что особенно актуально для назначения патогенетической терапии.

Цель исследования

Цель настоящего исследования — совершенствование диагностики поражения периферической нервной системы при первичном AL- и наследственном TTR-амилоидозе.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности поражения периферической соматической и автономной нервной системы при первичном AL- и наследственном TTR-амилоидозе.
2. Проанализировать характер болевого синдрома у пациентов с первичным AL- и наследственным TTR-амилоидозом.
3. Оценить функциональное состояние нервных волокон в составе периферических нервов с помощью нейрофизиологических методов у пациентов с первичным AL- и наследственным TTR-амилоидозом.
4. Исследовать состояние нервов роговицы у пациентов с первичным AL- и наследственным TTR-амилоидозом с помощью лазерной конфокальной микроскопии роговицы (ЛКМР).
5. Оценить информативность морфологического и иммуногистохимического исследования биоптата кожного лоскута в отношении верификации отложений амилоида и изменения плотности интраэпидермальных нервных волокон у пациентов с первичным AL- и наследственным TTR-амилоидозом.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведено клинико-нейрофизиологическое и нейровизуализационное обследование пациентов с первичным AL- и наследственным TTR-амилоидозом.

Описаны клинико-инструментальные особенности поражения периферической нервной системы в зависимости от типа амилоидоза, продолжительности заболевания, мутации гена транстиретина для пациентов с наследственным амилоидозом.

Установлено, что для пациентов с TTR-амилоидозом характерен невропатический характер боли с признаками центральной сенситизации.

Впервые проведено сопоставление данных нейрофизиологических и

морфологических методов исследования, позволившее выявить наличие связи между структурными и функциональными изменениями тонких нервных волокон в случаях AL- и TTR-амилоидоза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что выраженность клинических проявлений со стороны периферической нервной системы обусловлена характером отложения амилоида, а для наследственного амилоидоза также и типом мутации гена транстиретина.

Показана информативность электронейромиографии (ЭНМГ) и количественного сенсорного тестирования (КСТ) в объективизации поражения толстых и тонких нервных волокон у пациентов с AL- и TTR-амилоидозом.

Установлено, что ЛКМР относится к информативным неинвазивным методам оценки состояния нервов роговицы у пациентов с наследственным TTR-амилоидозом, коррелирующим с состоянием тонких волокон нервов конечностей.

Методика исследования биоптата кожи информативна для оценки состояния интраэпидермальных нервных волокон, несмотря на значительную вариабельность данного показателя, в то же время указанный метод инвазивен и малоинформативен в отношении обнаружения отложений амилоида.

Использованные нейрофизиологические методы чувствительны, но нозологически неспецифичны. Необходимо генетическое обследование при подозрении на TTR-амилоидоз, а также типирование амилоида в тканях.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена с учетом результатов анализа обзора литературы по теме исследования, полученных клиничко-инструментальных данных. Для достижения поставленной цели разработана программа исследования, статистический анализ. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

Наиболее частым проявлением поражения периферической нервной системы в группе TTR-амилоидоза является первично аксональная сенсорно-моторная полиневропатия в сочетании с туннельной невропатией и автономной дисфункцией, в группе AL-амилоидоза – преимущественно дистальная аксональная сенсорно-моторная полиневропатия в сочетании с туннельной невропатией и автономной дисфункцией. Поражение автономной невропатии более характерны для наследственного TTR-амилоидоза.

В группе TTR-амилоидоза достоверно чаще встречается невропатический болевой синдром с признаками центральной сенситизации.

Пациентам с системным амилоидозом для объективизации поражения ПНС необходимо проводить ЭНМГ совместно с КСТ, поскольку данные методы позволяют объективизировать поражение толстых и тонких нервных волокон, в том числе на субклинической стадии.

ЛКМР является информативным методом диагностики поражения нервов роговицы у пациентов с первичным AL и наследственным TTR амилоидозом, а для группы пациентов с наследственным TTR-амилоидозом показано наличие связи состояния нервов роговицы с поражением тонких волокон нервов конечностей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается адекватной выборкой пациентов, использованием достаточного клинико-инструментального материала с использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением методов статистического анализа с последующей обработкой данных и с соблюдением принципов доказательной медицины. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет) (2017г, 2018г, 2019г); XXIII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2018г); IX междисциплинарном международном конгрессе «Manage pain» (Москва, 2019); XI Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 2019г); IV Всероссийской (с международным участием) Научной конференции молодых ученых - «Будущее неврологии» (Казань, 2020г); XVI Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 2020г).

Апробация состоялась 17 июня 2022г (протокол № 12) на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн научной работы, выполнен отбор пациентов согласно критериям включения и исключения, определены цели, задачи, сформулированы основные выводы. Самостоятельно проведено клиническое неврологическое обследование, количественное сенсорное тестирование, обработка результатов лазерной конфокальной микроскопии и морфологического исследования, оформлена база данных и проведен статистический анализ полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24 Неврология, а именно пункту 5.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 3 статьи в научных изданиях, индексируемом Scopus), 1 иная публикация по результатам исследования.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Диссертационная работа содержит 22 таблицы, иллюстрирована 24 рисунками и 13 графиками. Список литературы содержит 152 источника: 35 источника отечественной литературы и 117 – зарубежной.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Понятие амилоидоза, амилоида, историческая справка, классификация заболевания

Амилоидоз - это собирательное понятие, объединяющее группу заболеваний с одинаковым патогенетическим механизмом - внеклеточным отложением патологического белка – амилоида, приводя к прогрессирующей органной недостаточности. В настоящее время установлено, что амилоид представляет собой фибриллярный гликопротеид, более 80% состава которого приходится на белок – предшественник, формирующий фибриллярные депозиты [23,29]. Он специфичен для каждой формы амилоидоза, что обуславливает особенности клинической картины заболевания. В настоящее время известно более 30 таких белков-предшественников [15].

Впервые, термин «амилоид» (от лат. *amylum* и греч. *amylon* — «крахмал») был введен в 1838 году немецким ботаником Матиасом Шлейденом для описания конгломератов крахмала, присутствующих в норме у растений [97]. Далее в 1853 году его заимствовал немецкий патологоанатом, гистолог Рудольф Вирхов для обозначения вещества, выявленного в тканях при аутопсии [35,36]. Он полагал, что бледная окраска органов обусловлена их ишемией вследствие обструкции сосудов амилоидом, который подобно крахмалу обладал свойством окрашиваться йодом. Р. Вирхов ошибочно предполагал, что выявленное патологическое вещество было близко по своему составу к углеводородам [97].

В 1859 году в «Архиве патологической анатомии, физиологии и клинической медицины» немецкий патолог и невролог Николаус Фридрейх и немецкий химик-органик Фридрих Кекуле опубликовали результаты своего исследования в статье «Zur Amyloidfrage» («К вопросу об амилоиде»), в которой указали белковую природу амилоида, что в дальнейшем подтверждалось другими учеными – российским патологом М.М. Рудневым, немецким физиологом и гистологом Вилли Кюне [22, 68]. Однако, термин «амилоид», несмотря на свою

ошибочность, закрепился в литературе и используется по сей день.

Наиболее ранние описания непосредственно клинической картины амилоидоза появились в XVII веке: в 1639 году голландский врач Николас Фонтейн обнаружил у молодого пациента с асцитом, желтухой и абсцессом печени увеличенную селезенку с включениями, похожими на «белые камни» [97]. В XIX веке австрийский патологоанатом Карл фон Рокитанский описал аналогичные включения в печени («сальная» печень) у пациентов с туберкулезом, сифилисом и риккетсиозом, которые, как он полагал, связаны с жировой дегенерацией органа [22,27]. Позднее, английский врач Джордж Бадд определил, что в состав включений большая часть приходится на белок, и также выявил, что у нескольких пациентов с аналогичными изменениями помимо печени страдали почки [97].

Первые описания первичного амилоидоза были сделаны, вероятно, в 1856 году британским врачом Самуэлем Вилксом, который, накопив достаточно большой материал, констатировал, что из 96 случаев «сальной болезни», в 5 из них не было выявлено патологии, которая могла бы стать причиной развития амилоидоза. Возможно, это были первые описания AL-формы [6,97]. В дальнейшем, немецкий патолог Отто Любарш выделил в отдельную форму «первичный» амилоидоз, возникающий в отсутствии сопутствующей патологии, что послужило основой для дальнейшего изучения причинного фактора развития данного заболевания [22].

Большая роль в изучении наследственного транстиретинового амилоидоза принадлежит португальскому неврологу К. Андраде, который в 1939 году наблюдал течение болезни у 37-летней женщины, жившей недалеко от города Порто, в Португалии, с симптомами поражения периферических нервных волокон [43]. К 1952 году К. Андраде изучил заболевание у 74 пациентов из различных семей с проявлениями сенсорно-моторной и автономной невропатии, дебютирующее в молодом возрасте (20-30 лет) [70,97]. При биопсии нервов был выявлен амилоид. В 1976 году шведский исследователь Руне Андерссон опубликовал данные о 60 клинических случаях амилоидной полиневропатии на

севере Швеции, аналогичных по течению с португальскими пациентами, однако с поздним дебютом заболевания (средний возраст 55 лет) [97]. В 1956 году неврологом J.G.Rukavina был также описан случай манифестации заболевания с синдрома карпального канала с дальнейшим развитием периферической невропатии у семьи, проживавшей в Индиане швейцарского происхождения [97,129]. В 60-70-е годы описания транстиретинового амилоидоза появились в Японии (в провинциях Кумамото и Нагано) с дебютом как в раннем, так и позднем возрасте [83].

Значительные продвижения в изучении патогенеза амилоидоза были сделаны уже во второй половине XX века, в связи с накоплением клинко-анатомического материала, появлением электронной микроскопии, биофизических и иммуносерологических методов. В 1959 году группа исследователей А. Cohen и Е. Calkins первыми открыли фибриллярную структуру амилоида с помощью электронной микроскопии [6,52]. В 1964 году Osserman предположил, что белок Бенс-Джонса (легкие цепи моноклональных иммуноглобулинов) играет важную роль в первичном амилоидозе. В дальнейшем американский ученый G. Glenner и его коллеги выявили, что фибриллы амилоида при первичном и миелома-ассоциированном амилоидозе состоят из переменных регионов легких цепей иммуноглобулинов [6]. В 1968 году с помощью рентгеноструктурного анализа и инфракрасной микроскопии была установлена кросс-бета-конформация полипептидных цепей амилоида, которая объясняет его оптические и тинкториальные свойства, используемые для морфологического подтверждения диагноза: способность к двойному лучепреломлению при окраске Конго красным, меняющая красный цвет на желто-зеленое свечение в поляризованном свете [35,70].

В 1978 году группой ученых был установлен белок-предшественник наследственного транстиретинового амилоидоза – транстиретин (преальбумин). В 1985г в Португалии была выявлена наиболее часто встречающаяся мутация в гене белка транстиретина - Val30Met (в современной классификации Val50Met), найденная впоследствии в Швеции и Японии [122]. Существовали различные

гипотезы по поводу ее выявления в других странах: распространение викингами, которые посетили Европу в начале 8 века, а также португальскими мореплавателями, осуществляющие торговлю на территории Швеции и Японии. Однако, анализ гаплотипов показал, что различные мутации возникали независимо друг от друга на данных территориях [3].

Постоянно накапливающийся материал нуждался в упорядочивании. Первые попытки классифицировать заболевание были предприняты в 40-50-е годы прошлого столетия, основанные на органном распределении амилоида. В 60-70-е годы начали выделять формы амилоидоза в зависимости от причинного фактора – первичный или идиопатический и вторичный, связанный с хроническими воспалительными заболеваниями. В других классификациях отдельно выделяли также миелома-ассоциированный, локальный и семейный варианты амилоидоза [35]. Однако такое разделение не учитывало патогенетические особенности поражения органов и систем. В 1974 году на Международном симпозиуме в Хельсинки Комитет по Номенклатуре принял решение об обозначении каждой формы заболевания, основанной на химическом составе амилоида [45]. С тех пор используется классификация амилоидоза, одобренная ВОЗ в 1993 году, где указывается белок-предшественник, обуславливающий формирование фибриллярных депозитов (Таблица 1) [24].

Таблица 1 - Современная классификация амилоидоза (с сокращениями), ВОЗ [24]

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при периодической болезни и синдроме Макла–Уэллса
AL	λ -, κ -легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмноклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрёма
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полиневропатического, кардиопатического амилоидоза и др., системный старческий амилоидоз
A β ₂ M	β ₂ -микроглобулин	Диализный амилоидоз

Продолжение Таблицы 1

AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полиневропатия
AApoA1	Аполипопротеин A1	Амилоидная полиневропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A β	β -белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Голландия)
APrPScr	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельдта–Якоба, болезнь Герстманна–Штраусслера–Шейнкера, куру, фатальная семейная бессонница
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	Амилоидоз при медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

На сегодняшний день известно 36 видов амилоида, ответственные за развитие заболевания у человека, из которых, как предполагается, 14 вызывают системный, 19 – локальный, а 3 – и системный и локальный формы заболевания [45]. Наиболее распространенными формами заболеваниями в мире являются AA-, AL- и наследственный TTR-амилоидоз.

По данным отечественных авторов (В.В. Рамеева и Л.В. Козловской и соавт.) за последние годы частота различных форм амилоидоза претерпела некоторые изменения. Так, например, в связи с доступностью генетического исследования, появлением новых методов лечения, а также дальнейшим изучением данной группы заболеваний, частота наследственного TTR-амилоидоза выросла с 1% до 8%, что приближается по своему значению к среднеевропейским данным (до и после 2006г соответственно) [22].

Несмотря на длительную историю изучения данной группы заболеваний, остается много актуальных вопросов, касающихся эпидемиологии, диагностики и

лечения. Распространенность амилоидоза до сих пор до конца не изучена, что объясняется многими причинами: трудностями в своевременной диагностике, полиморфизмом клинической картины, недостаточной осведомленностью среди медицинской работников, а также экономическими факторами.

1.2 Системный первичный AL-амилоидоз: эпидемиология, патогенез, особенности клинической картины поражения ЦНС

Системный первичный AL-амилоидоз – хроническое гематологическое заболевание, которое характеризуется поражением различных органов и тканей за исключением ЦНС. Оно обусловлено плазмоклеточной дискразией – аномальным клоном В-клеток, доля которых при данной патологии составляет в костном мозге не более 10% [26,37,48,57,85].

Эпидемиология заболевания до настоящего времени изучена недостаточно. Подробные данные были получены в ходе исследования в период с 1950г по 1989г, где было установлено, что заболеваемость в США составляла 9 новых случаев на 1.000000 населения в год [110]. Одно из последних исследований, проведенное в период с 2007-2015г, показало, что распространённость заболевания выросла с 20.1 в 2007г до 50.1 в 2015г случая на 1.000000 населения, при этом заболеваемость в эти годы изменилась несущественно: с 10.8 до 15.2 случаев на 1.000000 в год. Увеличение распространенности заболевания отчасти может быть связано с увеличением продолжительности жизни таких больных в виду появления новых методов консервативного лечения [26,99].

Средний возраст пациентов составляет 63-65 лет и старше, при этом доля пациентов младше 50 лет – меньше 10%. Заболеваемость у мужчин чуть выше, по сравнению с женщинами [23,57].

Патогенез заболевания заключается в том, что аномальный клон (моноклон) В-лимфоцитов продуцирует в избыточном количестве гомогенные амилоидогенные легкие цепи, которые формируют амилоидные депозиты [57,73]. Последние, в свою очередь, могут состоять как из фрагментов, так и из интактных

легких цепей либо их комбинации. Существует 2 типа легких цепей – лямбда (димер) и каппа (мономер). При AL-амилоидозе у 80% пациентов выявляется лямбда-тип легких цепей (соотношение лямбда к каппе составляет 3:1) [24,37,57,85,147].

В развитии заболевания играет немалую роль генетический фактор: при AL-форме обнаруживаются цитогенетические аномалии, из которых наиболее частая - транслокация t(11;14), выявляемая у 50% пациентов [57]. Патологическая мутация ведет к изменению экспрессии белка циклина, что является, в свою очередь, причиной нарушения клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации лимфоидных клеток. В настоящее время обнаружены также мутации в вариабельном домене легких цепей Ig, которые способствуют их повышенной агрегации и образованию нерастворимых депозитов. Интересны также предположения о связи определенных генов вариабельных доменов легких цепей с поражением того или иного органа [57]. Так, например, ген LV6-57 обуславливает преимущественное вовлечение почек, ген LV1-44 - сердца, KV1-33 – печени [96].

Механизм повреждения органов при амилоидозе остается до конца не выясненным вопросом. Отложение нерастворимых депозитов, с одной стороны, оказывает «масс-эффект» - сдавление окружающей ткани и нарушение её структуры. С другой стороны, олигомеры – растворимые промежуточные продукты образования амилоида – обладают непосредственным цитотоксическим действием. Немаловажную роль играет отложение амилоида в стенках сосудов, в эпи-, пери- и эндоневрии, пери- и эндомизии, вегетативных ганглиях, приводя к компрессии и к ишемическому процессу в тканях [6,60,67,70,75,84,145].

Клиническая картина характеризуется поражением основных органов-мишеней: сердца с формированием рестриктивной кардиомиопатии и сердечной недостаточности, которая характеризуется сохранностью сердечного выброса в течение длительного времени; почек в виде протеинурии и последующим развитием почечной недостаточности; печени с формированием гепатомегалии и повышением ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ); связочного аппарата, кожи и

суставов [111]. При этом, патология сердца у пациентов с AL-амилоидозом является основной причиной летального исхода: около 75% смертельных случаев связаны с развитием застойной сердечной недостаточности и нарушения ритма [6,15,23,27,30,57,125].

Вовлечение периферической нервной системы не является редкостью для заболевания. По различным литературным данным симптомы поражения ПНС (соматической и автономной) встречается более, чем у половины пациентов [87]. Это касается прежде всего поражения автономной нервной системы, которая вовлекается до 65% случаев и проявляется такими симптомами как: ощущение дурноты и обморочные состояния на фоне колебания артериального давления (ортостатическая гипотензия); нарушение мочеиспускания (императивные позывы, неудержание мочи) и дефекации; тошнота, чувство тяжести в желудке, диарея, чередующаяся с запорами; сексуальная дисфункция, нарушение потоотделения (гипо-, ангидроз) [61,136]. У 40% пациентов с AL-амилоидозом указанные проявления могут быть уже в дебюте заболевания.

Частота полиневропатии варьируется от 15 до 35% случаев и носит первично аксональный характер. Как правило, патологический процесс начинается с наиболее уязвимых длинных нервных волокон нижних конечностей и распространяется со временем в проксимальном направлении, затрагивая нервные волокна верхних конечностей [29,118]. В начале заболевания преобладают симптомы поражения тонких слабомиелинизированных и немиелинизированных нервных волокон: нарушение поверхностной болевой и температурной чувствительности в виде гиперестезии, гипестезии, дизестезии (парестезия, аллодиния) [39,92,108]. В дальнейшем присоединяются симптомы поражения толстых миелинизированных волокон, проявляющиеся снижением глубокой чувствительности (вибрационной и суставно-мышечного чувства), а на более поздних стадиях двигательными нарушениями [6,66,70,108,110,127]. Периферические парезы выявляются преимущественно в дистальной группе мышц с развитием гипо- и атрофических изменений. Мышечная слабость в ногах прежде всего затрагивает перонеальную группу с формированием «конской

стопы» и может приводить к выраженной инвалидизации пациента [68]. При наличии полиневропатии как основного проявления заболевания, возникают значительные затруднения в диагностике причинного фактора. Так средняя продолжительность постановки диагноза в таких случаях может составлять от 29 до 48 месяцев [58].

Среди туннельных синдромов (поражение нервных волокон в анатомически узких каналах) наиболее часто встречается (до 25% случаев) карпальный туннельный синдром (КТС), обусловленный сдавлением и ишемией нерва вследствие отложения амилоида в поперечной связке запястья. Симптоматика носит в большинстве случаев двусторонний характер и включает чувствительные нарушения (онемение, покалывание) в зоне иннервации срединного нерва. Со временем формируется слабость и гипотрофия мышц возвышения большого пальца, трофические нарушения. Необходимо учитывать, что в некоторых случаях в дебюте AL-амилоидоза туннельная невропатия может возникать задолго до вовлечения основных органов-мишеней [87].

Нетипичными проявлениями поражения периферической нервной системы при первичном AL-амилоидозе являются: множественная мононевропатия, пояснично-крестцовая радикулопатия, невропатия обонятельного, глазодвигательного, лицевого нервов, множественная краниальная невропатия, ХВДП-подобное течение и др. [98,109,142,143,144]. Краниальная невропатия может встречаться в дебюте заболевания [98].

Интерес представляет также поражение скелетной мускулатуры, ассоциированное с системным AL-амилоидозом, относящееся к редким проявлениям заболевания. Амилоид откладывается в сосудах и соединительнотканной строме перимизия и эндомизия. Пациенты испытывают трудности при вставании с горизонтальной поверхности, подъеме по лестнице, при глотании, дыхательных движениях, появляется осиплость голоса, кашель, формируется привычных подвывих нижней челюсти [123,141]. Может выявляться также слабость мышц плечевого пояса, мышц-сгибателей шеи, миалгии. Вследствие отложения амилоида, мышцы могут выглядеть

«гипертрофированными», создавая иллюзию атлетического телосложения; в последующем появляется скованность при движениях, формируются сгибательные контрактуры [51,141,151]. Амилоид накапливается также в мышцах языка, приводя к макроглоссии – характерному симптому AL-амилоидоза, который развивается примерно у 20% пациентов [6,23,68,151]. Отложения патологического белка приводит к увеличению объема языка и его постоянной травматизации, невозможности закрыть полностью рот, нарушению речи. Для AL-амилоидоза типично также поражение мускулатуры верхних отделов дыхательных путей, глотки, проявляющееся дисфагией и дисфонией [81,114,149].

По данным исследования, проведенного в период 1995-2015гг в клинике Мэйо, амилоидная миопатия выявлялась в 51 случае (1,5%) среди 3434 обследованных пациентов с подтвержденным диагнозом AL-амилоидоза. Амилоидная миопатия во всех случаях была подтверждена морфологическим исследованием с использованием окраски Конго-рот [114]. По результатам исследования Muchtar с другими соавторами примерно у 40% пациентов с AL-амилоидозом не диагностируют амилоидную миопатию, так как окраска Конго-рот не используется регулярно в повседневной практике [114]. Это во многом объясняет гиподиагностику амилоидной миопатии. При морфологическом исследовании мышечной ткани специфических изменений для амилоидоза получено не было, обращало внимание наличие атрофии мышечных волокон вследствие денервационного процесса, регенерирующих и некротизирующихся мышечных волокон. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) не являлся значимым лабораторным показателем в случае мышечного поражения и в среднем незначительно превышал норму [141]. Однако, в литературе также приведены данные, где в отличие от TTR-амилоидоза, миопатия при AL-амилоидозе сопровождалась выраженным подъемом уровней КФК [119].

1.3 Наследственный ТТР-амилоидоз: эпидемиология, патогенез, особенности клинической картины поражения ПНС

Наследственный транстиретиновый амилоидоз – системное прогрессирующее инвалидизирующее заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутацией в гене белка транстиретина и характеризующееся полиморфизмом поражения различных органов и систем [29].

Ранее считалось, что данное заболевание ограничено такими эндемичными странами, как Португалия, Швеция и Япония, но с введением молекулярно-генетических методов исследования было доказано, что заболевание выявляется повсеместно. В эндемичных областях встречаемость варьируется в пределах 0.9–204 на 1000000 человек и в неэндемичных - 0.3–56 на 10000000 человек [132].

Причиной заболевания является амилоидогенная мутация в гене, кодирующий транстиретин. Транстиретин (прежнее название – тироксинсвязывающий преальбумин) – белок («транс-ти-ретин»), название которого отражает способность в организме транспортировать гормон щитовидной железы (тироксин) и витамин А (ретинол). Транстиретин образуется в основном (в 95%) клетками печени, небольшая доля вырабатывается также пигментным эпителием сетчатки и сосудистыми сплетениями головного мозга, обеспечивая его циркуляцию не только в кровеносном русле, но и цереброспинальной жидкости [28]. В норме транстиретин - растворимый тетрамер, состоящий из 4 субъединиц (мономеров), каждая из которых представляет полипептид из 127 аминокислотных остатков, где преобладают участки с β -складчатой структурой [7]. При наличии мутации изменяется конформация транстиретина, в результате чего тетрамер становится нестабильным и диссоциирует на отдельные субъединицы, которые затем могут собираться путем полимеризации в нерастворимые структуры – амилоидные фибриллы, откладывающиеся в межклеточном пространстве [85]. Однако, не все мутации транстиретина являются амилоидогенными, т.е. приводят к развитию заболевания. Это может быть обусловлено как различной степенью стабильности

тетрамерной структуры белка в зависимости от вида мутации, так и клеточной системой контроля организма, обеспечивающей деградацию нестабильных форм транстиретина [25,29].

В настоящее время известно более 130 мутаций гена транстиретина, 50% из которых приходится на наиболее изученную – Val50Met [55]. Ее происхождение и распространение среди популяций остаются до сих пор невыясненными. Считается, что существовало множество основателей мутации в различных этнических группах, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения [42]. Мутация Val50Met характерна для таких эндемичных регионов как Португалия, Швеция, Кипр, Майорка [29, 56,133]. Частота встречаемости мутации в северной части Португалии составляет 1:538, в то время как в США - от 1:1000000 до 1:100000 в отдельных регионах [136].

Степень пенетрантности мутации может варьировать в зависимости от местоположения: наибольшая пенетрантность отмечена в Португалии и Японии. В Португалии риск заболевания у лиц с Val50Met составляет около 80 % в возрасте 50 лет и 91 % в возрасте 70 лет. В противовес, в Швеции пенетрантность в разы ниже: 11 % к 50 годам, 69 % к возрасту 90 лет [3]. При исследовании гендерных различий в Португалии, Бразилии, Франции и Японии, было выяснено, что пенетрантность выше у лиц мужского пола, а среди женщин больше асимптомных носителей. В настоящий момент времени объяснений данному факту нет, предположительно имеющиеся различия связаны с молекулярно-генетическими особенностями у представителей обоих полов.

В многочисленных исследованиях внимание акцентируется на наличие гетерогенности в клинической картине и возрасте дебюта транстиретинового амилоидоза в различных этнических группах, включая близких родственников (в том числе близнецов), имеющих аналогичную мутацию. Среди пациентов с мутацией Val50Met различают ранний дебют заболевания (до 50 лет), характерный для Португалии; поздний дебют (после 50 лет), характерный для Швеции и Японии [121]. В США в большинстве случаев выявляется мутация Val142Ile, где средний возраст дебюта составляет около 70 лет и характеризуется

преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы [120]. Различия в возрасте дебюта и тяжести клинических проявлений амилоидоза в пределах одной семьи привели к выводу, что помимо средового фактора большое влияние на течение и прогноз заболевания оказывают гены-модификаторы [13,41,90]. Одним из таких генов является ATXN2, кодирующий белок атаксин-2 [131]. В Португалии проанализировав данные 329 пациентов из 123 семей, исследователи пришли к выводу, что увеличение ЦАГ повторов (более 22) в данном гене, сопряжено с более ранним дебютом транстиретинового амилоидоза у пациентов с мутацией Val50Met [131]. Существует гипотеза, что увеличение ЦАГ повторов может объяснить феномен антиципации у последующего поколения, который был впервые описан при анализе родословной в Швеции [72]. Риск развития данного феномена в семьях с ранним дебютом заболевания выше по сравнению с поздним и наиболее выражен при передаче мутации от «матери к сыну» и в меньшей - «от матери к дочери» [104].

Интерес представляет изучение различий в клинической картине между гомо- и гетерозиготами. Впервые случаи гомозигот были описаны в Швеции, где среди пациентов с TTR-амилоидозом их наблюдается большинство. В Швеции в гетеро- и гомозиготных семьях отмечают одинаковый возраст дебюта и пенетрантность заболевания. В Японии гомозиготы с мутацией с Val50Met имели более тяжелое течение заболевания и ранний дебют заболевания по сравнению с гетерозиготами [72]. В литературе также представлены случаи гомозигот с мутацией Val50Met, у которых отсутствовали клинические проявления амилоидоза [3]. Наибольшее количество гомозигот имеют вариант мутации Val50Met. Известны также гомозиготы с вариантами Val122Ile, Leu58His, Phe64Leu и Ile68Leu [3].

Патогенез заболевания основан на нестабильности белка транстиретина, в результате которой отдельные мономеры начинают агрегировать в нерастворимые амилоидные фибриллы. Амилоид откладывается в межклеточном веществе: в связочном аппарате, в эпи-, пери- и эндоневрии, пери- и эндомизии, в стенках сосудов (в адвентиции и мышечном слое), в том числе *vasa nervorum*, что ведет к

механической компрессии и ишемии тканей. Рассматривается также непосредственное токсическое влияние на ткани предшественников амилоидных фибрилл – олигомеров [29,84,136].

Клиническая картина и течение TTR-амилоидоза широко варьируется в зависимости от генотипа, возраста дебюта и этнического происхождения пациента. В зависимости от преобладания симптомов поражения той или иной системы выделяют неврологический, кардиологический и лептоменингеальный фенотипы заболевания. Разделение носит весьма условный характер, так как по мере прогрессирования заболевания присоединяются признаки поражения других органов и систем. Однако имеется ряд мутаций, при которых преобладает та или иная фенотипическая картина: для неврологического варианта – Val50Met, Leu78His; для кардиологического – Val142Ile, Leu131Met; для лептоменингеального – Asp38Gly, Ala45Thr [89,107,132,134].

В случае мутации Val50Met основным проявлением поражения периферической нервной системы является прогрессирующая сенсорно-моторная полиневропатия первично аксонального типа в сочетании с автономной дисфункцией. Так как данный фенотип впервые был описан в Португалии, в литературе можно встретить его другое название – португальский вариант, тип Андраде или тип I [44].

Наряду с AL-амилоидозом, первыми страдают наиболее уязвимые тонкие миелинизированные (А σ -) и немиелинизированные (С-) нервные волокна, отвечающие за температурную и болевую чувствительность [42,138,146]. Это обуславливает наличие у пациентов жалоб в дебюте заболевания на ощущения «жжения», «онемения», «покалывания», возникающие преимущественно в ночные часы, выраженной болезненности при прикосновении (аллодиния), спонтанного болевого синдрома или гипоалгезии [139]. Симптоматика сначала затрагивает дистальные отделы нижних конечностей, затем, поднимаясь все выше по мере прогрессирования, туловище и верхние конечности. Через несколько месяцев в патологический процесс вовлекаются толстые нервные волокна, отвечающие за глубокую (вибрационная, мышечно-суставное чувство)

чувствительность, и моторные, что приводит к мышечной слабости в дистальных и проксимальных отделах конечностей. Преимущественно поражается перонеальная группа мышц с формированием «конской стопы», межкостные мышцы, тенар и гипотенар (мышцы возвышения большого пальца и мизинца соответственно) с дальнейшим появлением гипо- и атрофии. В связи с нарушениями глубокой чувствительности и мышечной слабостью у пациентов наблюдается атактическая походка с элементами «степпажа». У многих пациентов формируются трофические нарушения эпидермиса, язвы, деформации суставов (сустав Шарко), безболевые ожоги, изменения цвета и температуры кожных покровов вследствие поражения тонких (в том числе автономных) и толстых нервных волокон [9,11,12,19,29,64,76].

В зависимости от степени тяжести поражения периферической нервной системы выделяют стадии заболевания, которые учитываются при назначении консервативного лечения (Таблица 2) [38].

Таблица 2 - Стадии заболевания (Adams D., Suhr O.V., Hund E., 2016) [38]

Стадия заболевания	Клинические проявления
0	Асимптомная (субклиническая)
1	Амбулаторные пациенты, симптомы невропатии отмечаются только в нижних конечностях: а) функция ходьбы сохранена при наличии сенсорных нарушений б) ходьба затруднена, но не требуется опора на трость
2	Умеренный неврологический дефицит, дальнейшее прогрессирование симптомов невропатии, амбулаторные пациенты, нуждающиеся в помощи (опора на трость или костыль).
3	Выраженный неврологический дефицит. Пациенты прикованы к постели или инвалидному креслу.

Нарушения автономной нервной системы при системном амилоидозе значительно дезадаптируют жизнь пациента и ухудшают прогноз заболевания [116]. К её наиболее частым проявлениям относят ортостатическую гипотензию (ОГ) – падение систолического артериального давления (АД) более 20 мм рт.ст.

или диастолического на 10 мм рт.ст. в положении стоя в течение 3 мин. Такое падение АД является причиной нарушения кровоснабжения многих органов, в том числе головного мозга и связано с появлением жалоб на головную боль, головокружение, общую слабость, предобморочные и обморочные состояния. По разным данным ОГ выявляется в 40-65% случаев транстиретинового амилоидоза, в особенности это касается пациентов с мутацией Val50Met [71,117]. В результате мультицентрового рандомизированного исследования проведенного THAOS, ОГ выявлялась в 58,7% случаев среди 3000 пациентов. В 10% случаев ОГ выявляется в дебюте заболевания, т.е. предшествует появлению полиневропатии и кардиомиопатии. Развитие ОГ и нарушение иннервации сердечно-сосудистой системы является жизнеугрожающим осложнением транстиретинового амилоидоза, так как может приводить к нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти [71,117]. Среди остальных симптомов автономной дисфункции выделяют также нарушение моторики ЖКТ, которая проявляется чередованием обстипации и постпрандиальной диареи, тяжестью в желудке и рвотой после приема пищи вследствие гастропареза. Данные симптомы приводят к дегидратации организма, выраженному снижению веса вплоть до кахексии, усугублению симптомов ОГ. У пациентов встречаются тазовые нарушения в виде недержания мочи и кала, возможны императивные позывы и задержки мочеиспускания; эректильная дисфункция, которая у мужчин может возникать задолго до появления невропатии, и менее часто встречающееся нарушение потоотделения в виде гипо,- ангидроза [9,12,20,29,91]. В некоторых случаях можно наблюдать анизокорию, нарушение прямой и содружественной реакции зрачков на свет [126].

Причиной развития автономной дисфункции является: отложение амилоидных масс в боковых столбах, передних и задних корешках спинного мозга, симпатических ганглиях, блуждающем нерве, приводящее к дегенерации нейронов и постганглионарных волокон; снижение концентрация уровня норэпинефрина в плазме крови [29,71,85,86]. Симптомы со стороны ЖКТ помимо нарушения внутренней иннервации органов, связаны с отложением

патологического белка в мышечном слое слизистой оболочки пищевода и кишечника, в мелких сосудах стенки, что ведет к снижению перистальтики, увеличению хрупкости и ригидности стенок сосудов. Поражение парасимпатических нервных волокон крестцового сплетения является причиной мочеполовой дисфункции: никтурия с неполным опорожнением мочевого пузыря, эпизоды задержки мочи. В дальнейшем у пациента развивается недержание мочи из-за прогрессирующего поражения двигательных симпатических и соматических нервных волокон, что способствует присоединению вторичной инфекции [71].

Реже в дебюте амилоидоза описан КТС, возникающий, как правило, с обеих сторон. Причиной развития туннельной невропатии является отложение амилоида в связочном аппарате – в удерживателе сухожилий сгибателей кисти. Данный фенотип впервые был описан в 1956 году (тип Рукавина или II) у семьи швейцарского происхождения, эмигрировавшая в США в 19 веке. Позднее аналогичная клиническая симптоматика была выявлена у семьи немецкого происхождения [129]. К наиболее часто встречающимся мутациям в этой группе относятся Leu78His, Ile104Ser и Tyr134His. У пациентов выявляют двусторонний КТС, к которому через несколько лет присоединяются признаки генерализованной сенсорно-моторной полиневропатии. В дальнейшем развивается тяжелое поражение сердца и почек. Больные погибают в основном от тяжелой сердечной и/или почечной недостаточности [70].

Результатом продуцирования высокодестабилизированной мутантной формы транстиретаина сосудистыми сплетениями желудочков является лептоменгеальный тип амилоидоза [3].

К мутациям, для которых характерен данный фенотип относят: Leu32Pro, Asp38Gly, Ala45Thr, Val50Gly, Ala56Pro, Gly73Glu, Gly73Ala, Phe84Ser, Tyr89His, Tyr134Cys, Gly53Arg, а также Val50Met. Большая часть случаев лептоменингеального амилоидоза, описанных в мировой литературе, приходится на такие мутации, как Asp38Gly, Tyr89His и Val50Met. Среди всех мутаций только при Val50Gly и Gly53Arg описаны признаки поражения ЦНС без развития кардиомиопатии и периферической невропатии [124].

Амилоид откладывается в оболочках головного и спинного мозга, вызывая их утолщение и в стенках мелких кортикальных оболочечных сосудов [89,107]. Характерными клиническими проявлениями данной формы являются цефалгический синдром, обструктивная гидроцефалия, эпилептические приступы, острые нарушения кровообращения головного мозга по ишемическому и геморрагическому типам, субарахноидальные кровоизлияния, прогрессирующие когнитивные нарушения, нарушения сознания вплоть до комы, а также развитие глухоты, миелита, атаксии. Если наряду с оболочками мозга страдает орган зрения, то данную форму именуют также окулолептоменингеальной [107,115]. Клиническими проявлениями поражения глазных яблок являются развитие вторичной глаукомы, кровоизлияния в стекловидное тело, а также изменение формы зрачка вследствие отложения амилоида между трабекулами радужной оболочки, что приводит к формированию фестончатого края [29,77,89,107].

Преимущественное вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы относят к кардиологическому фенотипу заболевания. Около 2/3 всех амилоидогенных мутаций гена транстиретина ассоциирована с поражением сердца. Наиболее частой мутацией, фиксирующейся при указанном фенотипе, является Val142Ile. Val142Ile встречаются в основном в США у 3-4% афроамериканского населения с развитием клинической картины в пожилом возрасте. У пациентов формируется рестриктивная кардиомиопатия, приводящая к развитию аритмии, блокам проведения и прогрессирующей сердечной недостаточности [26,62].

Нефропатия является также одним из грозных осложнений транстиретинового амилоидоза, возникающая вследствие отложения амилоида в мозговом веществе почек и проявляющаяся на более поздних стадиях заболевания. У лиц португальского происхождения с ранним дебютом заболевания поражение почек встречается в 1/3 случаев в виде нефритического синдрома и прогрессирующей почечной недостаточности [121,134]. При позднем дебюте тяжелая степень поражения почек встречается реже. Средний возраст пациентов из Португалии с мутацией Val50Met, которым необходим был диализ в

связи с прогрессирующей почечной недостаточностью, составил 51.5 лет.

Поражение скелетно-мышечной мускулатуры является редкостью для наследственного транстиретинового амилоидоза. По данным исследования, проведенного в клинике Мэйо в период с 1998г по 2018г, поражение скелетной мускулатуры было выявлено у 5 пациентов со средним возрастом 58 лет. Средняя продолжительная заболевания от появления первых жалоб до выявления миопатии варьировалась от 3 до 18 мес. [119]. У пациентов данной группы при неврологическом осмотре обращает на себя внимание проксимальная слабость в нижних конечностях и отсутствовали жалобы на миалгию, дисфагию, осиплость голоса, макроглоссию [29,49,112]. Диагноз устанавливался на основании игольчатой ЭМГ, лабораторных и морфологических данных. Большое значение для установления диагноза миопатии имела биопсия с последующим окрашиванием Конго-рот. Амилоидные отложения выявлялись в стенках сосудов и соединительной ткани эндомизия и перимизия. Уровень КФК незначительно превышал норму, причем это были пациенты с амилоидной кардиомиопатией [119].

В литературе описаны также отдельные клинические случаи отложения амилоида в коже у пациента с мутацией Tyr134His и в легочной ткани у пациента с жалобами на одышку с мутацией Asp58Ala [149].

1.4 Дифференциальный диагноз, особенности диагностики системного амилоидоза

Поражение нервной системы при системном амилоидозе встречается в практике невролога нечасто, поэтому диагностика данной патологии сопряжена со многими трудностями, начиная от полиморфизма клинических проявлений и заканчивая все еще недостаточной осведомленностью врачей о данной нозологии. Путь к правильному диагнозу зависит от тщательного сбора анамнеза заболевания, наследственного анамнеза и оценки как соматического, так и неврологического статуса пациента.

В случае развития прогрессирующей полиневропатии, в клинической практике проводится дифференциальный диагноз с такими патологиями ПНС как дисметаболическая невропатия (диабетическая, гипо- и гипертиреодная, алкогольная, на фоне дефицитарных состояний), ХВДП, наследственная невропатия, идиопатическая аксональная невропатия, поражение ПНС на фоне васкулита и паранеопластического процесса, в редких случаях – с БДН, поясничным стенозом [4,8,18,38,54,135]. Для подтверждения/исключения аутоиммунного поражения ПНС необходимо проводить люмбальную пункцию для определения цитоза и содержания белка в ликворе, оценку лечения глюкокортикостероидными препаратами (ГКС), которое при амилоидозе будет неэффективным. Учитывая системность поражения при наследственном TTR-амилоидозе и разные фенотипы заболевания, диагностический поиск не ограничивается патологией ПНС. При лептоменингеальной форме необходимо исключать демиелинизирующие заболевания, васкулит ЦНС, нейросаркаидоз, канцероматоз оболочек головного и спинного мозга; при преобладании симптомов со стороны ЖКТ – болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК), системную склеродермию и др. Несмотря на редкость, наличие в клинической картине миопатического синдрома, в том числе в дебюте заболевания, не должен исключать возможный диагноз системного амилоидоза.

Основной инструментальный метод обследования, позволяющий оценить функциональное состояние толстых нервных волокон - стимуляционная ЭНМГ. ЭНМГ позволяет диагностировать аксональный тип поражения нервных волокон в виде снижения амплитуды моторных и сенсорных ответов; поражение миелиновой оболочки, проявляющееся снижением скорости распространения возбуждения по нервам, а также их сочетание; поражение нервных волокон в области анатомически узких каналах. Следует обратить внимание, что на самых ранних стадиях заболевания поражаются наиболее уязвимые тонкие нервные волокна, поэтому ЭНМГ на первых стадиях заболевания может быть неинформативна. Для оценки поражения тонких нервных волокон в практике врача используются такие исследования, как вызванные кожные симпатические

потенциалы (ВКСП), судоскан (неинвазивное исследование электрохимической проводимости кожных покровов), количественное сенсорное тестирование (КСТ), оценка вариабельности сердечного ритма, проведение ортостатической пробы, что особенно важно при дебюте заболевания с вегетативных нарушений [31,50,78,78,113]. Наиболее распространенным и доступным инструментальным методом является количественное сенсорное тестирование, позволяющее оценить пороги температурной и болевой чувствительности в проксимальных и дистальных отделах конечностей. В большинстве случаев у пациентов выявляется повышение порогов тепловой температурной чувствительности. При наличии в клинической картине миопатии проводится игольчатая электромиография (ЭМГ). Для AL- и TTR-амилоидоза характерны вторичные денервационные изменения в мышцах вследствие имеющейся невропатии в виде увеличения амплитуды ПДЕ, может регистрироваться спонтанная активность (потенциалы фибрилляций (ПФ)), снижаться длительность потенциала двигательной единицы (ПДЕ) [114].

К новым методикам относят магнитно-резонансную нейрографию (МР-нейрографию), которая в случае как AL, так и TTR-амилоидоза выявляет утолщение нервных стволов конечностей по сравнению со здоровыми добровольцами, причем более выраженное в проксимальных сегментах нервов, а также повышение интенсивности сигнала на T2-взвешанных изображениях, что позволяет говорить о структурном поражении нерва [93,94,95]. Наряду с МР-нейрографией, ультразвуковое исследование (УЗИ) нервов позволяет подтвердить компрессионно-ишемическую невропатию в анатомически узких каналах, утолщение сплетений, проксимальных отделов нервов [130].

ЛКМР представляет новый метод исследования тонких нервов роговицы, благодаря которому можно установить поражение периферической нервной системы еще на ранних стадиях заболевания и подтвердить изменения у носителей мутации гена транстиретина [152]. При патологии нервные волокна роговицы становятся извитыми, «четкообразными» по форме, уменьшается их общее количество [128]. Согласно исследованиям зарубежных авторов, при расчете длины нервов роговицы была выявлена обратная корреляционная связь с

тяжестью невропатии при TTR-амилоидозе [100,128].

Для подтверждения диагноза системного амилоидоза обязательно проведение морфологической и/или генетической верификации, для AL-формы также иммунохимического анализа сыворотки крови и суточной мочи с иммунофиксацией [16].

При подозрении на AL-амилоидоз все чаще используют биопсию слизистой прямой кишки и аспират подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки в связи с их меньшей травматичностью. При необходимости исследуют биоптаты пораженных органов – почек, печени, при этом амилоид выявляется в 90–100% случаев. При подозрении на AL- амилоидоз обязательно проводится биопсия костного мозга для определения процента плазматических клеток, так как их значительное увеличение может свидетельствовать о сосуществующей миеломе.

При наследственном ATTR-амилоидозе целесообразно исследование биоптатов икроножного нерва (чувствительность метода – 79–80%), слюнной железы (чувствительность – до 91%), абдоминальной жировой ткани (чувствительность – 14–83%), слизистой оболочки прямой кишки. Необходимо отметить, что на ранних стадиях болезни при биопсии икроножного нерва амилоид может не выявляться, что обусловлено преимущественным его отложением в корешках и проксимальных сегментах нервов нижних конечностей. У пациентов с КТС на наличие амилоида исследуют поперечную связку, удаленную во время операции по декомпрессии срединного нерва. Для выявления депозитов амилоида биоптаты тканей окрашивают Конго красным, которые в поляризованном свете дают светло-зеленое свечение, что подтверждает диагноз морфологически. В последние годы все чаще обсуждается исследование кожного биоптата с определением плотности интраэпидермальных нервных волокон, которая снижается у пациентов TTR-амилоидозом и носителей амилоидогенной мутации [59,80].

Параллельно с патогистологическим анализом при наследственных формах амилоидоза пациентам проводят генетическое тестирование для определения мутации в генах транстиретина, аполипопротеина, гелсолина. Для выяснения

белка-предшественника при необходимости проводится протеомный анализ.

Для выявления нарушений со стороны сердца используют электро- и эхокардиографию, холтеровское мониторирование, МРТ, сцинтиграфию с пирофосфатом технеция. Последняя методика отличается высокой специфичностью для поражения сердца на фоне TTR-амилоидоза, что обусловлено способностью изотопа ^{99}Tc -пирофосфата избирательно связываться с фрагментами аномального белка транстиретина: через 3 часа после введения препарата его интенсивное накопление в миокарде выявлялось только у больных с TTR- и ни у одного с AL-типом [5,82]. Также проводят контроль функции почек, УЗИ органов брюшной полости, офтальмологическое обследование.

Таким образом, при подозрении на системный амилоидоз необходим мультидисциплинарный подход к диагностике с привлечением нефролога, кардиолога, окулиста и других специалистов для оценки соматического статуса.

1.5 Методы лечения первичного AL- и наследственного TTR- амилоидоза

С открытием ведущих патогенетических механизмов развития заболевания, за последние 30 лет были разработаны эффективные хирургические и консервативные методы лечения амилоидоза.

AL-амилоидоз рассматривается в рамках моноклональной пролиферации плазматических и В-клеток, поэтому в лечении применяются различные схемы химиотерапии, цель которой лежит в подавлении пролиферации патологического клона плазматических клеток с дальнейшей его полной элиминацией. Ранее средняя продолжительность жизни больных AL-амилоидозом не превышала 12 мес. С появлением лечения, 50% больных живут более 4 лет и 30% – более 9 лет. Наибольший опыт был накоплен для мелфалана в сочетании с преднизолоном – первая схема химиотерапии для приема внутрь, предложенная в 1978 г. R.A. Kyle и P.R. Greipp. Для повышения эффективности лечения позднее стали применяться более агрессивные схемы химиотерапии с включением доксорубицина, циклофосфана, винкристина, дексаметазона, мелфалана в различных

комбинациях. В настоящее время, в том числе в европейских странах, в качестве препаратов 1 линии используется схема терапии мелфаланом и дексаметазоном. У больных с высоким риском прогрессирования применяются комбинированные схемы на основе бортезомиба (бортезомиб, мелфалан и дексаметазон) [4,27].

Еще недавно единственным патогенетическим методом лечения TTR-амилоидоза являлась трансплантация печени - основного источника синтеза патогенного белка, предложенная в 1990-х годах. Ретроспективные исследования обнаружили, что у 44 % пациентов после проведения трансплантации печени отмечались улучшения в виде снижения выраженности симптомов невропатии, а симптомы кардиомиопатии либо стабилизировались, либо продолжали прогрессировать в 78% случаев [148].

В виду сохранения в организме других источников продукции патогенного белка (пигментный слой сетчатки, сосудистые сплетения желудочков головного мозга), у реципиентов выявлялись с большой частотой когнитивные нарушения вследствие церебральной амилоидной ангиопатии, патология органа зрения (глаукома, деструкция стекловидного тела).

По данным исследования Ericzon и др., в котором более 80% пациентов наблюдались с мутацией Val50Met и ранним дебютом заболевания, продемонстрировали наилучшие результаты по выживаемости, по сравнению с пациентами с другими мутациями: 80% по сравнению с 59% в течение 5 лет соответственно. Основными причинами летального исхода после трансплантации печени становились присоединение вторичной инфекции на фоне проводимой иммуносупрессии, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. В связи с выраженным поражением сердца пациентам проводилась комбинированная трансплантация печени и сердца. Тяжесть оперативного вмешательства, необходимость последующего приема иммуносупрессоров, а также наличие других источников синтеза транстиретина ограничивало использование данного метода в широкой клинической практике и требовало поиска других методов терапии. Тафамидис и дифлунизал стали первыми препаратами, используемыми в качестве консервативного лечения TTR-амилоидоза

[17,40,46,47,65,88]. Основной механизм данных препаратов сводится к связыванию с тетрамером транстиретина и препятствию его распаду на мономеры и как следствие образованию нерастворимых амилоидных фибрилл [101].

В 2011г тафамидис был одобрен Европейским агентством лекарственных средств для лечения пациентов на 1 стадии транстиретиновой амилоидной невропатии, в 2017г – в Российской Федерации. В 2019г в США тафамидис был одобрен для лечения транстиретин-опосредованной кардиомиопатии. Несмотря на замедление прогрессирования неврологического дефицита и улучшение качества жизни пациентов как с Val50Met мутацией, так с и с другими вариантами мутаций по сравнению с группой плацебо, дифлунизал, будучи нестероидным противовоспалительным препаратом, не получил широкого применения в виду наличия противопоказаний для больных с застойной сердечной недостаточностью и нарушением функции почек [47,150].

Позднее, свое распространение в Европе и США получили генномодифицирующие препараты, направленные на подавление синтеза транстиретина и использующиеся на 1 и 2 стадиях амилоидной невропатии: патисиран, представляющий интерферентную рибонуклеиновую кислоту (siRNA), который вызывает деградацию мРНК, что приводит к уменьшению уровня сывороточного транстиретина и отложения его в тканях; инотерсен, антисмысловый олигонуклеотид, ингибирующий синтез транстиретина в печени [32,69,140]. Препараты были одобрены в США в 2018г, на данный момент в Российской Федерации не зарегистрированы.

В настоящее время обсуждается дальнейшее развитие в направлении РНК-интерференционных лекарственных препаратов: проходит испытательные исследования препарат вутрисиран, отличающийся более пролонгированным действием по сравнению с патисираном, а также разработка лечения на основе антител, нацеленных на амилоидные фибриллы, предотвращая их дальнейшее накопление и удаление из организма [74].

Немаловажное значение для пациентов с системным амилоидозом имеет симптоматическая терапия, включающая купирование невропатической боли с помощью адъювантных анальгетиков, коррекция вегетативной дисфункции, в первую очередь, ортостатической гипотензии с помощью минералокортикостероидов, желудочно-кишечных проявлений, тазовых нарушений [53,63].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Настоящее исследование выполнено на базах Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Всего было обследовано 34 пациента с подтвержденным морфологическими и генетическим методами системным первичным AL- и наследственным TTR-амилоидозом, находившихся на стационарном лечении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы (УКБ) №3 (Таблица 3).

Таблица - 3 Характеристика пациентов с системным амилоидозом

	Пациенты с AL-амилоидозом	Пациенты с TTR-амилоидозом
Кол-во пациентов в группе	16	18
Возраст, годы (Me; [Q25%; Q75%])	62 [52,5; 71]	62 [56; 65]
Распределение по полу (м; ж)	6:10	7:11
Длительность заболевания, от появления первых симптомов заболевания, годы (Me; [Q25%; Q75%])	3 [1; 5]	4 [3; 8]

Критерии включения пациентов в исследование:

1. пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет;
2. наличие диагноза системного амилоидоза, подтвержденного морфологическими и генетическими методами;
3. отсутствие тяжелых соматических, психических и других неврологических заболеваний;
4. наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов из исследования:

1. возраст менее 18 и старше 75 лет;
2. неврологические заболевания, которые могут обуславливать имеющуюся неврологическую симптоматику;
3. наличие гематологического заболевания (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема), декомпенсированного сахарного диабета, гипер-, гипотиреоза;
4. наличие психического заболевания или когнитивного дефекта, достигающего степени деменции или олигофрении, затрудняющее заполнение анкет;
5. наличие беременности.

2.2 Клинические методы исследования

Всем пациентам проводился клинический неврологический осмотр. Клинический неврологический осмотр включал исследование черепных нервов, оценку двигательной, чувствительной и координаторной сфер, а также исследование функции автономной нервной системы.

Мышечная сила оценивалась в проксимальных и дистальных отделах конечностей с помощью 6-бальной шкалы количественной оценки (Medical Research Council Weakness Scale - MRC):

0 - отсутствие движений;

- 1 - сокращение части мышц без двигательного эффекта в соответствующем суставе;
- 2 - сокращение мышц с двигательным эффектом в суставе без возможности подъема конечности;
- 3 - сокращение мышц с подъемом конечности без возможности преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего;
- 4 - активное движение конечности с возможностью преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего;
- 5 - исследующий не может преодолеть сопротивление обследуемого при разгибании его руки - нормальная сила.

Для оценки силы мышц также проводились пробы с функциональными нагрузками: вставание на носки и пятки, подъем с низкой горизонтальной поверхности, приседание на корточки. Пассивно исследовался мышечный тонус в конечностях. При неврологическом осмотре акцентировалось внимание на наличие гипо- и атрофии различных групп мышц.

Исследовались сухожильные и периостальные рефлексы с конечностей, симметричность их вызывания: с рук - рефлексы с сухожилий двуглавых и трехглавых мышц, карпорадиальные рефлексы; с ног - коленные и ахилловы рефлексы. Для оценки рефлексов применялась 4-бальная шкала:

- 0 - рефлексы средней живости, рефлексогенные зоны не расширены;
- 1 - рефлексы снижены;
- 2 - отсутствие рефлексов;
- 3 - высокие рефлексы с расширением рефлексогенных зон.

При наличии высоких рефлексов с конечностей обращалось внимание на наличие патологических стопных и кистевых знаков.

Поверхностная болевая чувствительность определялась с помощью тупой иглы с использованием 3 бальной шкалы:

- 0 - отсутствие болевой чувствительности;
- 1 - снижение болевой чувствительности;
- 2 - норма.

Для исследования вибрационной чувствительности использовался градуированный камертон С 128 с использованием 8-бальной шкалы и учетом возраста пациента, проводившееся на тыльной поверхности указательных пальцев кистей и больших пальцев стоп.

Мышечно-суставное чувство исследовалось в суставах дистальных фаланг кистей и стоп по 3-х балльной шкале:

0 - отсутствует чувство движения;

1 - пациент ошибается при определении направления движений пальцев;

2 - норма.

Координаторная сфера оценивалась с помощью статических и динамических проб.

Для выявления клинических признаков туннельной невропатии верхних конечностей использовался симптом Тинеля в области запястных и кубитальных каналов с обеих сторон, который проверяется путем постукивания над местом прохождения нерва. Симптом считался положительным при возникновении ощущения покалывания в пальцах, стреляющей боли в е зонах, соответствующих иннервации исследуемого нерва.

Для определения степени вовлечения автономной нервной системы проводился осмотр кожных покровов на изменение окраски (наличие акроцианоза, побледнения кожных покровов), трофических нарушений, безболевого ожога, оценка волосяного покрова, ногтевых пластин, потоотделения (гипо-, ангидроз). Выявление ортостатической гипотензии осуществлялось с помощью ортостатической пробы: изначально производится замер артериального давления и пульса в положении лежа на горизонтальной поверхности по истечении 10 минут. В дальнейшем артериальное давление и пульс фиксировался в положении стоя (при невозможности пациента встать – сидя) в конце 1 мин, 3 мин, 5 мин и 10 мин. Проба считалась положительной при падении систолического артериального давления (АД) более 20 мм рт.ст. или диастолического на 10 мм рт.ст. в положении стоя в течение 3 мин.

Тяжесть невропатических нарушений определялось с помощью шкалы NIS,

включающей оценку симптомов поражения черепных нервов, мышечной силы, поверхностной и глубокой чувствительности, сухожильных рефлексов верхних и нижних конечностей. Характер болевого синдрома определялся с помощью опросника DN4, основанного на 2 блоках. Первый блок заполняется на основании жалоб пациента, позволяет оценить характер чувствительных нарушений, второй - на основании клинического осмотра (выявление аллодинии и объективизация чувствительных расстройств).

2.3 Инструментальное обследование

Инструментальное обследование пациентов проводилось на базе отделения функциональной диагностики Клиники нервных болезней им А.Я. Кожевникова.

Стимуляционная электромиография

Состояние толстых периферических нервов оценивалось с помощью стимуляционной ЭНМГ, которая выполнялась на четырехканальном электромиографе Nicolet (США) врачом отделения функциональной диагностики – к.м.н. Щегловой Н.С.

Пациентам исследовались двигательная порция срединного (n. medianus), локтевого нерва с 2 сторон (n. ulnaris), малоберцовый (n. peroneus) и большеберцовый (n. tibialis) нервы. Оценивались следующие параметры: амплитуда моторного ответа (М-ответа), резидуальная латенция (РЛ) и скорость распространения возбуждения по двигательным нервным волокнам на всем протяжении (СРВ).

Антидромным методом исследовались сенсорные волокна верхних и нижних конечностях: срединного, локтевого нервов с 2 сторон; поверхностного малоберцового, икроножного нервов слева.

Оценивались параметры: амплитуда сенсорного ответа (S-ответа) от пика до пика, скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам (СРВ). Полученные результаты сопоставлялись с аналогичными показателями контрольной группы (N=29).

Количественное сенсорное тестирование

Исследование тонких нервных волокон (А-дельта и низкомиелинизированных С-волокон) проводилось с помощью количественного сенсорного тестирования на аппарате - нейросенсорный анализатор модель TSA II (Medoc, Израиль).

Воздействуя на кожу раздражителями возрастающей и убывающей интенсивности, определялись пороги температурной (тепловой и холодной) чувствительности с контрольной левой стороны в следующих точках: С6 (возвышение большого пальца кисти); L5 и S1 (тыльная поверхность стопы). Анализировались значения порогов тепловой и холодной чувствительности в верхних и нижних конечностях, наличие парестезии и дизестезии у пациентов в процессе исследования. Результаты сопоставлялись с аналогичными показателями контрольной группы (N=11).

Лазерная конфокальная микроскопия нервов роговицы

Для оценки состояния НВР пациентам проводилась ЛКМР на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». Исследование выполнялось врачом, к.м.н. Сурниной З.В., с использованием лазерного сканирующего конфокального микроскопа Heidelberg Retina Tomograph 3 (HRT) и последующей обработкой результатов с помощью автоматизированной авторской программы Liner 1.2. Исследование проводилось с контрольной левой стороны. Степень выраженности невропатии характеризовалась коэффициентами анизотропии (KΔL) и симметричности (Ksym) направленности НВР, которые сопоставлялись с результатами исследования группы контроля (N=21).

2.4 Патоморфологическое исследование биоптатов кожного лоскута

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов кожного лоскута проводилось в лаборатории развития нервной системы ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека - заведующий лабораторией доктор биологических наук, профессор С.В. Савельев.

Забор биологического материала осуществлялся на базе нейрохирургического отделения УКБ №3 Первого МГМУ им И.М. Сеченова нейрохирургом Н.Н. Алипбековым.

Для получения образцов кожного лоскута производилась местная анестезией 2% раствором лидокаина с последующей панч-биопсией (Epitheasy, размер 5мм, производство Италия). Биологический материал фиксировался в 10% забуференном формалине «БиоВитрум» (Россия). В последующем ткань проводили по стандартному протоколу через изопреп «БиоВитрум» (Россия), заливали в «Histomix» «Биовитрум» (Россия). Тотальные серийные срезы толщиной 6 мкм изготавливали на микротоме «Leica RM2245» (Германия). Срезы наклеивали на предметное стекло и депарафинизировали. 1-ый, 10-ый и 20-ый срезы органа окрашивали по стандартной методике конго красным; на 2-ом, 11-ом и 21-ом срезе ставили реакции с применением антител к PGP 9.5 (Рисунок 1).

Срезы просматривали при помощи светового микроскопа «Leica DM2500» (Германия). Препараты фотографировали при помощи камеры «ЛОМО ТСА-9.0» (Россия). Цифровые изображения были сохранены в форматах JPEG и TIFF, выравнивание яркости и контраста производилось при помощи программы Adobe Photoshop CC 2019 (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA, USA).

Для проведения иммуногистохимических реакций срезы обрабатывали 3% раствором перекиси водорода для блокировки эндогенной пероксидазы. Затем срезы помещались в раствор «Ultra V Block» «Thermo Fisher Scientific» (USA), для демаскировки антигенов предварительно производили кипячение в цитратном буфере (pH 6.0).

Были проведены иммуногистохимические реакции с первичными мышиными моноклональными антителами к PGP9.5 производства Thermo Fisher Scientific (США) на разведении 1:300. Срезы инкубировали с антителами в течение 60 мин при комнатной температуре. В качестве системы детекции использовали набор UltraVision Quanto Detection System фирмы Thermo Fisher Scientific (США).

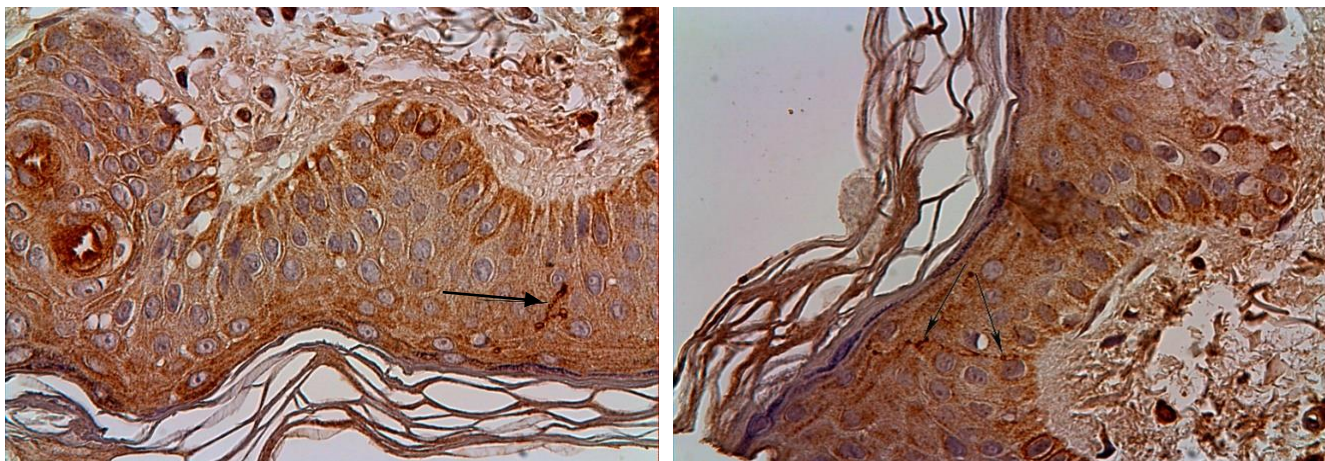


Рисунок 1 - PGP 9.5-позитивные нервные волокна в эпидермисе (увеличение 40, указаны стрелкой), контроль

Для позитивного контроля использовали срезы верхнего шейного ганглия и мозга человека. Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител на раствор фосфатного буфера.

Полученные с использованием окраски Конго красным препараты исследовались на наличие конго-позитивных структур. В препаратах, направленных на иммуногистохимическое исследование, производился подсчёт PGP9.5-позитивных нервных волокон в эпидермисе вручную, с последующим вычислением плотности нервных волокон на 1 мм. Результаты расчета плотности интраэпидермальных волокон сравнивали с аналогичным показателем в группе контроля (N=7).

2.5 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов исследования производилась в программе Statistica 10.0 и Microsoft Excel. Количественные данные были представлены в виде медианы и перцентилей [25%; 75%]; минимального (Min) и максимального (Max) значений, учитывая ненормальное распределение переменных.

Достоверные различия между двумя независимыми переменными для непараметрических данных оценивались с применением критерия Манна-Уитни (U-тест), критерия Фишера. Для статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Уровень значимости во всех вычислениях был принят как $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с системным амилоидозом

В исследовании приняло участие 34 пациента, входящих в основную группу. Группу пациентов с первичным AL-амилоидозом (группа 1) составили 16 человек (6 мужчин и 10 женщин), медиана возраста - 62 года (Min 36; Max 75). Среди лиц женского пола преобладал возраст в диапазоне 71-75 лет, среди лиц мужского пола - 41-50 лет (График 1).

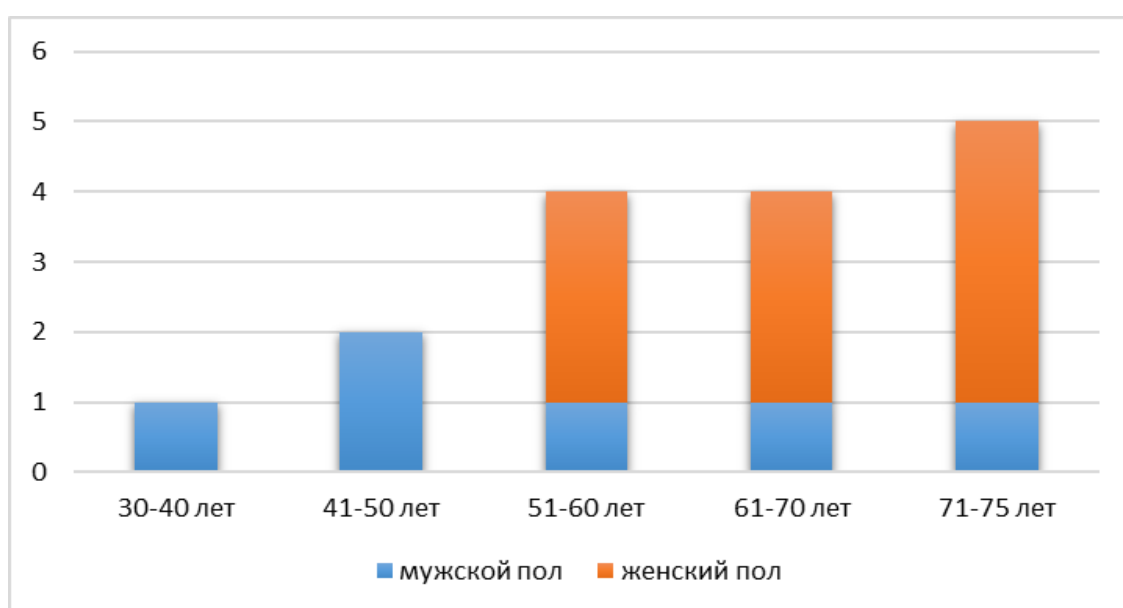


График 1 - Распределение пациентов с AL-амилоидозом по возрасту и полу

Медиана продолжительности заболевания с момента появления первых жалоб составила 3 года (Min 1; Max 8). С целью постановки диагноза системного амилоидоза Всем пациентам проводилось помимо иммунохимического исследования сыворотки крови и суточной мочи с иммунофиксацией, а также морфологическое исследование. 12 пациентам (75%) было проведено морфологическое исследование почечной ткани, остальных пациентам – биопсия десны, ткани легкого, слизистой 12-перстной кишки, кожного лоскута в области наружного слухового прохода (График 2). Во всех случаях обнаружен амилоид.

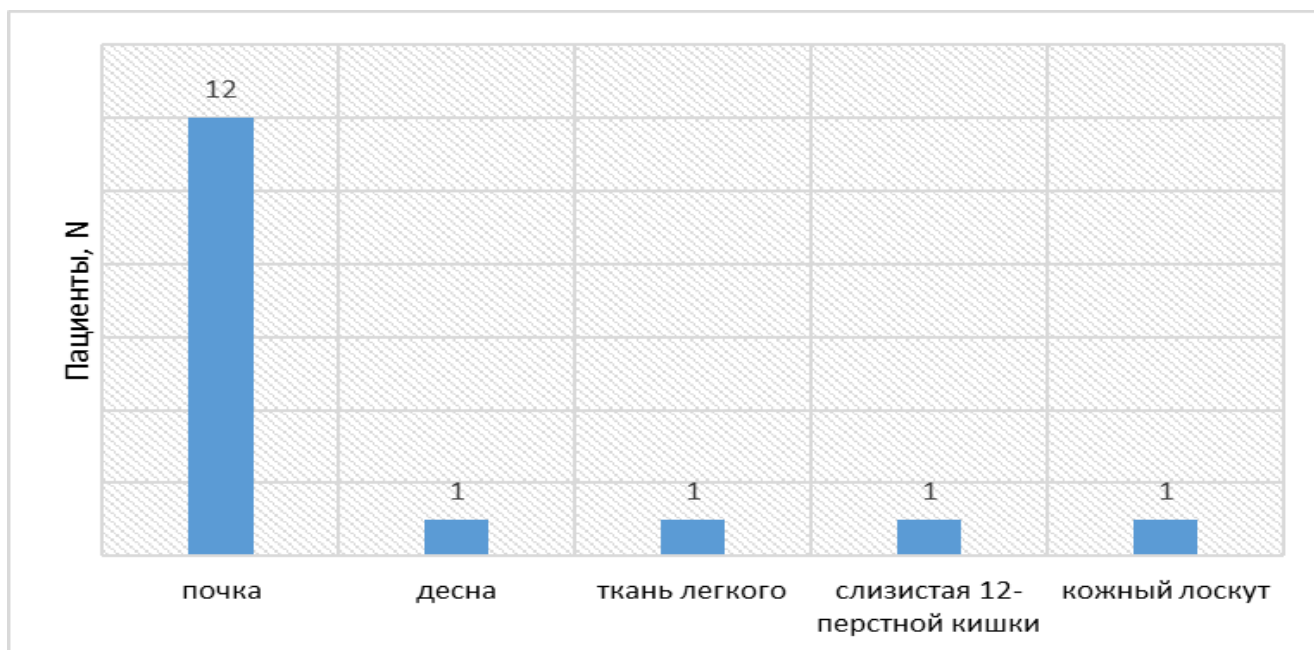


График 2 - Морфологическое исследование биоптатов для выявления амилоидных масс у пациентов с первичным AL-амилоидозом

В группу пациентов с наследственным TTR-амилоидозом (группа 2) вошли 18 человек (7 мужчин и 11 женщин), медиана возраста составила 62 года (Min 32; Max 71). Среди женщин и мужчин преобладал возраст в диапазоне 61-70 лет (График 3).

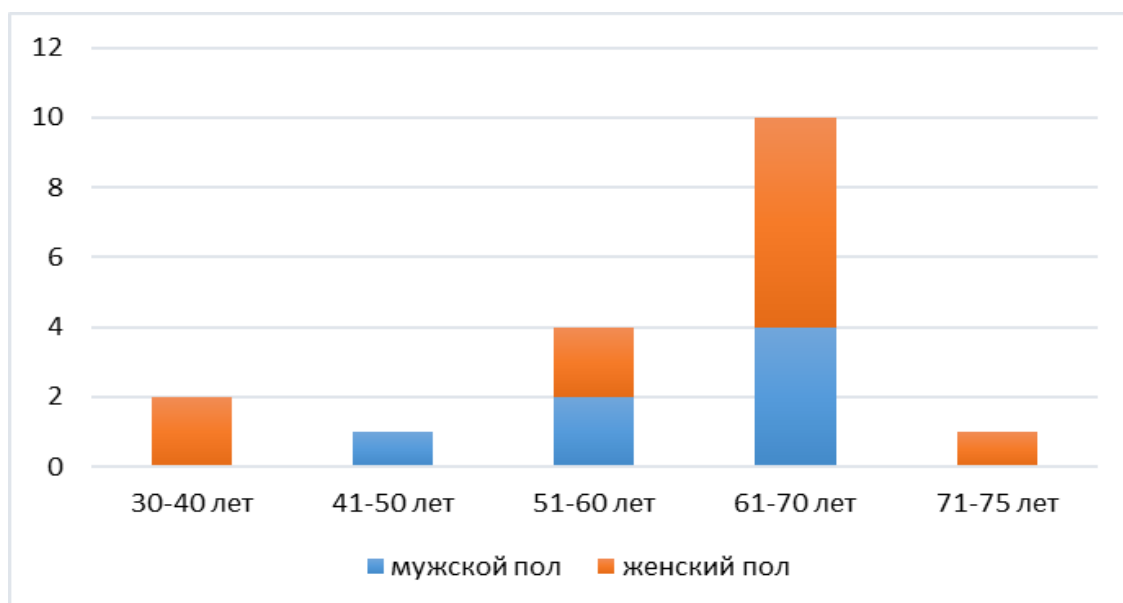


График 3 - Распределение пациентов с TTR-амилоидозом по возрасту и полу

Медиана продолжительности заболевания с момента появления первых жалоб составила 4 года (Min 1; Max 10).

Всем пациентам было проведено генетическое исследование с целью выявления мутации в гене транстиретина. Наиболее часто встречающейся оказалась мутация Val50Met (n=9, 50% пациентов), у 2 пациентов выявлена мутация Ala45Thr (n=2, 11%), которые приходились друг другу родственниками – родные сестры; еще у 2 пациентов - мутация Glu74Gln (n=2, 11%), приходившиеся друг другу двоюродными братом и сестрой. Остальные мутации (Phe53Leu, Gly47Ala, Thr40Asn, Arg5His) встречались однократно (График 4).

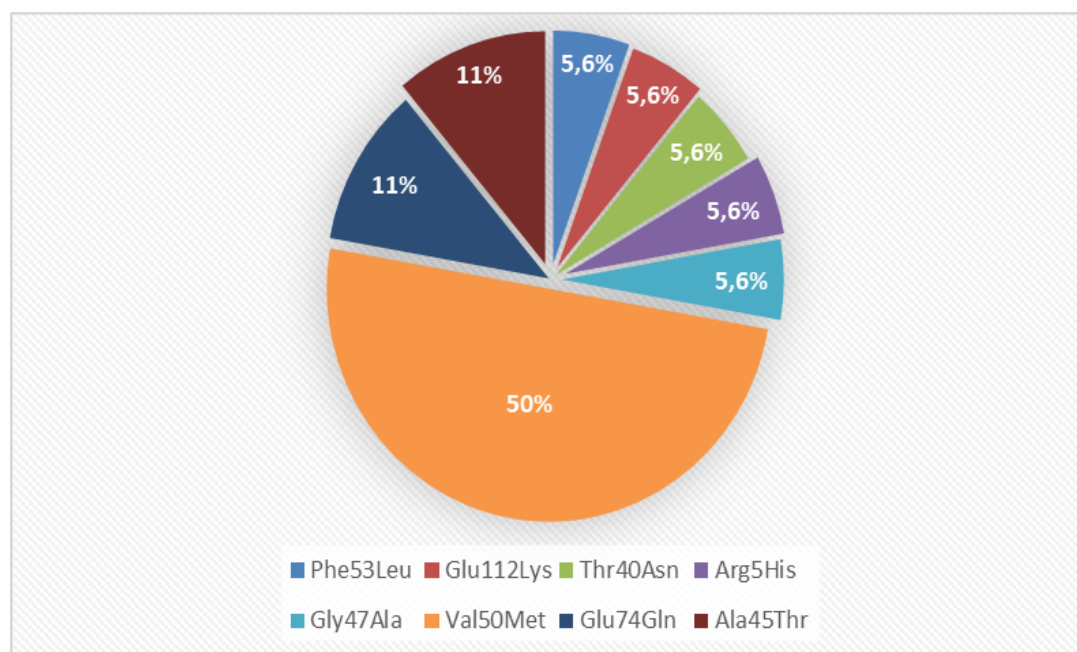


График 4 - Виды мутаций гена транстиретина у пациентов наследственным с ТТР-амилоидозом

У одного пациента мутация Val50Met была выявлена в гомозиготном, в остальных случаях мутации - в гетерозиготном состоянии. Национальный состав группы пациентов с АТТР: татары – 5 (27,8%), армянин – 1 (5,5%), русские – 12 (66,7%).

Также для подтверждения диагноза пациентам проводилось морфологическое исследование биоптатов тканей с целью выявления отложений амилоидных масс. Амилоид был выявлен во всех случаях. Как видно из графика,

7 пациентам производилась менее инвазивная биопсия слизистой прямой кишки, 3 – биопсия икроножного нерва, у 2 пациентов исследовался аспират жировой ткани передней брюшной стенки, у 3 пациентов в связи с наличием протеинурии – почечная ткань, у остальных – слизистая 12-перстной кишки, поперечная связка запястья и кожный лоскут (График 5).

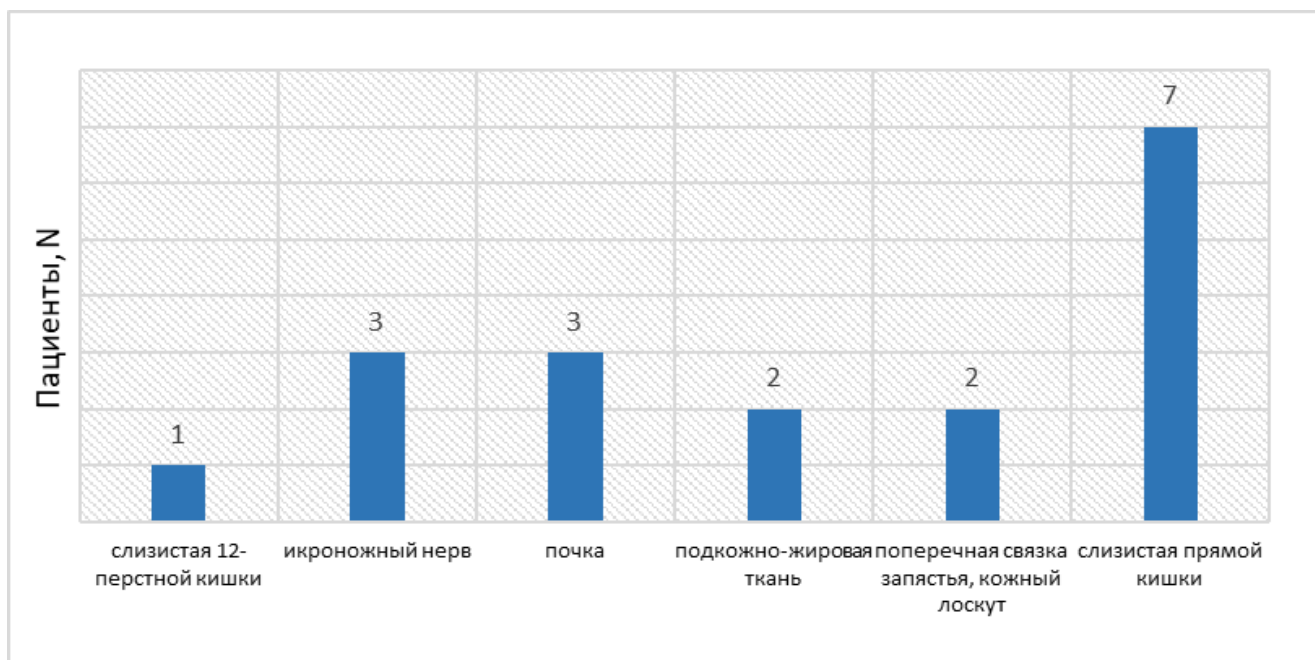


График 5 - Морфологическое исследование биоптатов на выявление амилоидных масс у пациентов с наследственным TTR-амилоидозом

В результате опроса в группе пациентов с AL-амилоидозом на момент исследования были зафиксированы следующие жалобы: отеки нижних конечностей, болезненные судороги в икроножных мышцах, скелетно-мышечные боли в пояснице, эпизодическое ощущение онемения в конечностях, наиболее выраженное в кистях и стопах, нарушение моторики ЖКТ (обстипация, диарея), колебания АД, сопровождающиеся потемнением в глазах и несистемным головокружением. В группе с TTR-амилоидозом пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, выраженное немотивированное снижение веса, эпизоды снижения АД, сопровождающиеся предобморочными и обморочными состояниями, чередование диареи и запоров, нарушение мочеиспускания, потоотделения, ощущение жжения и снижение чувствительности

преимущественно в кистях и стопах, слабость в конечностях.

При анализе анамнестических данных в группе пациентов с AL-амилоидозом было обнаружено, что медиана временного промежутка от момента появления первых жалоб до постановки клинического диагноза составила 2 года (Min 1; Max 5) и достоверно отличалась для группы пациентов с наследственным TTR-амилоидозом – 3,5 года (Min 1; Max 10) ($p < 0,05$).

В дебюте заболевания у 11 пациентов (69%) с AL-амилоидозом фиксировались жалобы на отеки нижних конечностей, связанные с ХБП. Со стороны поражения ПНС, в дебюте заболевания и на момент проведения исследования у 5 пациентов (31%) жалоб не выявлялось. У других 5 пациентов (31%) в дебюте AL-амилоидоза отмечались следующие жалобы: (онемение, покалывание в кистях и стопах), нарушение моторики ЖКТ (диарея), стягивающие боли в грудном отделе позвоночника, боль и спазмы в икроножных мышцах.

В течение первого года от начала заболевания чувствительные нарушения в конечностях (чувство жжения и онемения в кистях и стопах) появились еще у 2 пациентов.

Через год от постановки диагноза нарушения со стороны ПНС фиксировались впервые у 3 пациентов (2 пациента с чувствительными нарушениями в виде онемения в конечностях и у 1 пациента – ортостатическая гипотензия). То есть, отмечалось прогрессирующее течение AL-амилоидоза.

При опросе пациентов с AL-амилоидозом были выявлены следующие сопутствующие заболевания: у 2 пациентов в анамнезе - онкологическое заболевание (оперированы по поводу рака толстой кишки, на момент исследования на учете не состояли), у 1 пациента – хронический гепатит В; 4 пациента наблюдались с нарушением функции щитовидной железы (гипотиреоз с медикаментозной компенсацией); у 2 пациентов в анамнезе - гемофтальм. На момент исследования у 1 пациента обращало внимание наличие геморрагической сыпи на туловище и конечностях; у 1 пациента выявлены отложения амилоида в коже (ладони, наружный слуховой проход, веки, носовая полость, слизистая рта,

перианальная область).

На момент исследования 13 пациентам с AL-амилоидозом проводилась химиотерапия: 12 пациентов получали лечение алкеран + дексаметазон + бортезомиб, 1 пациент – талидомид. Продолжительность лечения составила: 6 пациентам - менее 1 года; 2 пациентам – от 1 до 3 лет; 5 пациентов – 3 и более лет.

По данным анамнеза и медицинской документации пациентов с наследственным TTR – амилоидозом, ранний дебют заболевания (до 50 лет) наблюдался в 4 случаях (мутации Ala45Thr, Glu74Gln), в остальных случаях (мутации Val50Met, Phe53Leu, Glu112Lys, Thr40Asn, Gly47Ala, Arg5His) – поздний (старше 50 лет) дебют.

В зависимости от преимущественного поражения той или иной системы в начале заболевания выделялись следующие фенотипы: неврологический - у 14 пациентов (77,8%) преобладали признаки поражения периферической нервной системы (в 11 случаях – полиневропатический синдром, у 1 пациента - двусторонний синдром запястного канала, у 2 пациентов – дисфункция автономной нервной системы в виде ортостатической гипотензии); кардиологический фенотип - в 2 случаях (11,1%) поражение сердечно-сосудистой системы в виде нарушения сердечного ритма. В случаях с мутацией Ala45Thr (родные сестры) у одной из пациенток (5,6%) выявлены клинические признаки лептоменингеальной формы заболевания (нейросенсорная тугоухость, спастический парез в нижних конечностях) и протеинурией, вторая пациентка (5,6%) наблюдалась с протеинурией, но без признаков поражения центральной и периферической нервной системы (Таблица 4).

Таблица 4 - Структура жалоб у пациентов с наследственным TTR – амилоидозом в дебюте заболевания

Неврологический фенотип (77,8%)		
Полиневропатический синдром	Туннельный синдром	Дисфункция автономной нервной системы
n=11 (61%) Glu74Gln (n=1) Val50Met (n=8) Phe53Leu (n=1) Gly47Ala (n=1)	n=1 (5%) Glu112Lys	n=2 (11%) Arg5His (n=1) Val50Met (n=1)
Кардиологический фенотип (11,1%)		
n=2 Val50Met (n=1) Thr40Asn (n=1)		
Лептоменингеальный фенотип/протеинурия (11,1%)		
n=2 Ala45Thr		

Среди сопутствующих заболеваний с медикаментозной компенсацией, с которыми наблюдались пациенты, можно выделить следующие: 3 пациента наблюдались с нарушениями углеводного обмена (2 пациента с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и 1 пациент – с нарушением толерантности к глюкозе); 2 пациента - с нарушением функции щитовидной железы (у 1 пациента в анамнезе многоузловой зоб с исходом в гипотиреоз, у 2 пациентов – аутоиммунный тиреоидит).

У 3 пациентов в анамнезе имелись нарушения со стороны органа зрения: у 2 пациентов деструкция стекловидного тела с 2 сторон с последующим

проведением витрэктомией, у 1 пациента - открытоугольная форма глаукомы; у 1 пациента – синдром сухого глаза; у 2 пациентов – гемофтальм в анамнезе. У 2 пациентов был установлен электрокардиостимулятор (ЭКС) в связи с нарушением ритма сердца (брадикардия), у 1 пациента – в анамнезе стентирование коронарных артерий. Еще у 1 пациента – в анамнезе ишемический инсульт.

На момент исследования лечение стабилизатором молекулы транстиретины (тафамидисом) проводилось 3 пациентам: 1 пациент – получал препарат в течение 3 лет, 2 пациента – менее 1 года.

3.2 Клиническое неврологическое обследование

При клиническом неврологическом осмотре в группе пациентов с AL-амилоидозом ни у одного пациента не было выявлено поражения краниальных нервов и двигательных нарушений в проксимальных и дистальных отделах конечностей.

Исследовались сухожильные рефлексы с рук: карпорадиальные рефлексы в 1 случае (6%) – отсутствовали, снижены в 3 случаях (19%), в 12 – живые (75%), рефлекс с двуглавой мышцы снижен - в 1 случае (6%), в остальных 15 случаях – живой (94%), рефлекс с трехглавой мышцы снижен – в 5 случаях (31%), в остальных 11 случаях (69%) - живой.

При исследовании рефлексов с ног: коленные были снижены в 2 случаях (12%), в 3 (19%) – отсутствовали, в 11 случаях (69%) - живые, ахилловы рефлексы снижены в 6 (38%) и отсутствовали в 5 случаях (31%), у 5 пациентов (31%) - живые. Патологические рефлексы с рук и ног, клонусы стоп отсутствовали в исследуемой группе (График 6).

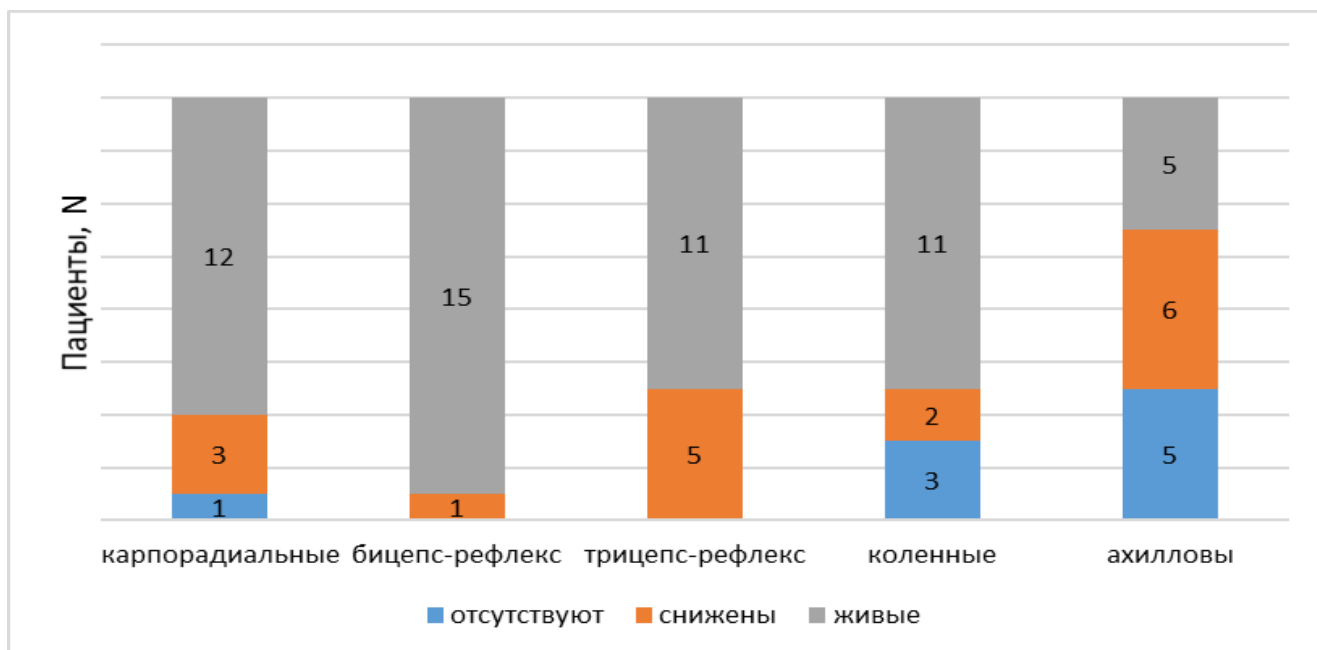


График 6 - Характеристика сухожильных рефлексов в группе пациентов с первичным AL-амилоидозом

У 8 (50%) пациентов при осмотре были выявлены нарушения поверхностной болевой чувствительности, которые в 4 случаях (25%) отмечались в дистальных отделах нижних конечностей у 3 пациентов выявлялась гиперестезия, еще у 1 пациента – гипестезия. В 3 (19%) случаях нарушения чувствительности фиксировались в кистях и стопах: у 1 пациента – гиперестезия, у 2 пациентов – гипестезия. В 1 случае (6%) нарушение поверхностной болевой чувствительности было выявлено только в кистях по типу гиперестезии. У пациентов с гиперестезией отмечались жалобы на жжение в конечностях. В остальных 8 случаях (50%) нарушения поверхностной болевой чувствительности отсутствовали. Мышечно-суставное чувство во всех случаях было сохранено, вибрационная чувствительность была снижена в 5 случаях (31%) только в дистальных отделах нижних конечностей, в 1 случае (6%) – в дистальных отделах рук и ног. У 10 пациентов (63%) вибрационная чувствительность соответствовала норме. Таким образом, чувствительные нарушения преобладали в нижних конечностях (График 7).

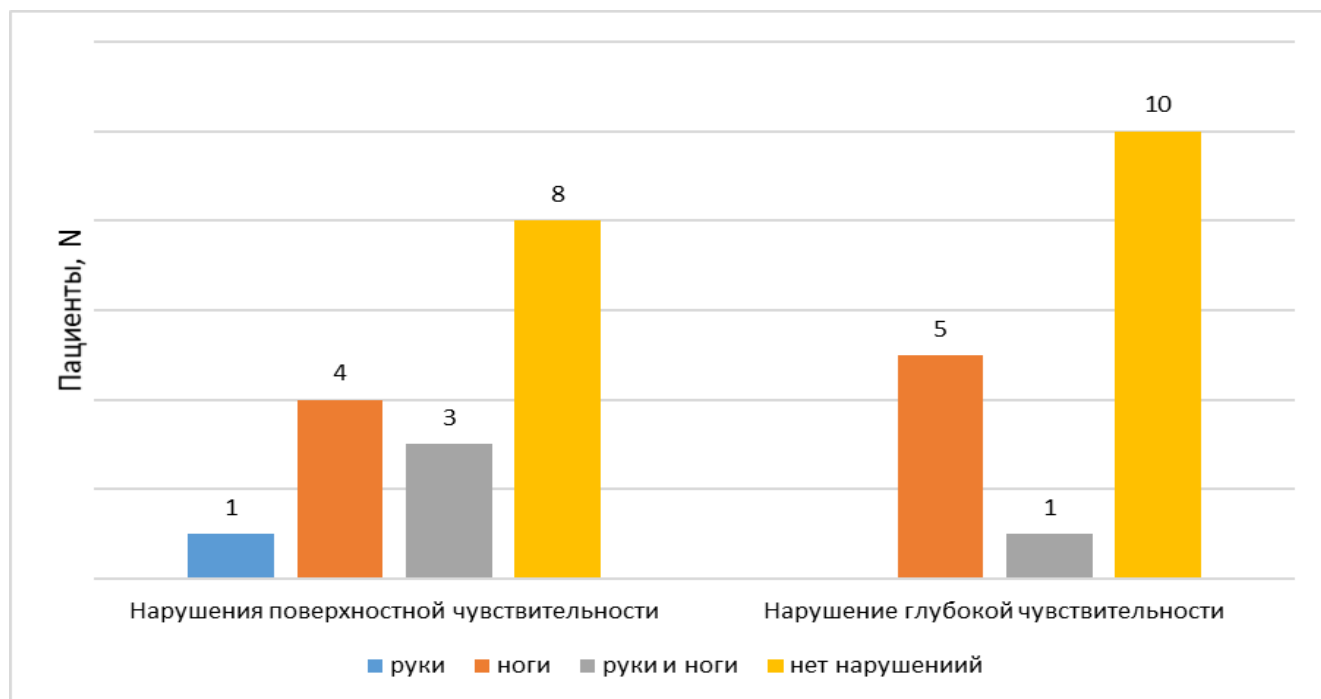


График 7 - Характеристика чувствительных нарушений в группе пациентов с AL-амилоидозом

При исследовании симптома Тинеля в области анатомически узких каналов верхних конечностей у 2 пациентов (12,5%) был выявлен двусторонний синдром запястного канала, у 1 пациента (6%) – двусторонний синдром кубитального канала, у 3 пациентов (19%) – двусторонний синдром запястного и кубитального канала, у 1 пациента (6%) – синдром кубитального канала с одной стороны. При исследовании симптома Тинеля в нижних конечностях (в области фибулярного и тарзального каналов) патологии не выявлено.

Анализ характера поражения ПНС в группе AL-амилоидоза показал, что у 4 пациентов (25%) клинически выявлялась туннельная невропатия, ещё у 4 пациентов (25%) – полиневропатия. В 3 случаях (19%) отмечалось сочетание полиневропатии и туннельной невропатии. В 5 случаях (31%) – отсутствовали клинические признаки поражения периферической соматической нервной системы (График 8). Таким образом, в группе с AL-амилоидозом у 11 пациентов (69%) отмечались клинические проявления полиневропатии и/или туннельной невропатии.

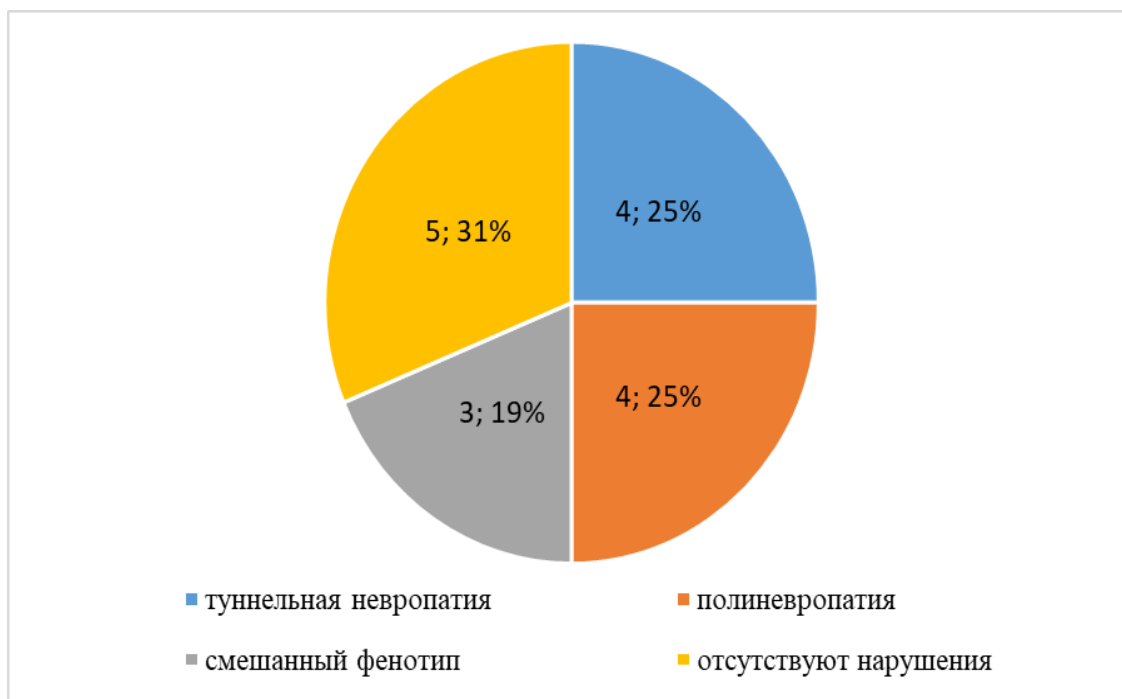


График 8 - Структура нарушений ПНС в группе пациентов с первичным AL-амилоидозом при клиническом анализе

В группе пациентов с наследственным TTR-амилоидозом двигательные нарушения в виде парезов были зафиксированы у 16 пациентов (88,9%), причем у 15 (83,3%) парез носил периферический характер, а у 1 пациента (5,6%) с лептоменингеальной формой амилоидоза - центральный. В 12 случаях (67%) мышечная слабость выявлялась в верхних и нижних конечностях, причем симптоматика была более выраженной в дистальных группах мышц – межкостные мышцы, возвышения большого пальца кисти и мизинца, перонеальная группа. В 2 случаях (11%) слабость обнаружена только в дистальных отделах рук, в одном из которых симптоматика была асимметрична. В 2 случаях (11%) – мышечная слабость выявлялась только в ногах (у одного пациента с лептоменингеальной формой амилоидоза – только в дистальных отделах, у другого пациента – в проксимальных и дистальных отделах). У 2 пациентов (11%) мышечная слабость отсутствовала. Гипотрофия мышц была выявлена у 10 пациентов (56%) в проксимальных и дистальных отделах рук и ног с преобладанием в дистальных отделах. В 2 случаях (11%) гипотрофия была выявлена только в дистальных отделах рук (в 1 случае носила асимметричный

характер). В 1 случае (5%) гипотрофия выявлена только в дистальных отделах ног. У 5 пациентов (28%) гипо- и атрофические изменения мышц отсутствовали (График 9).

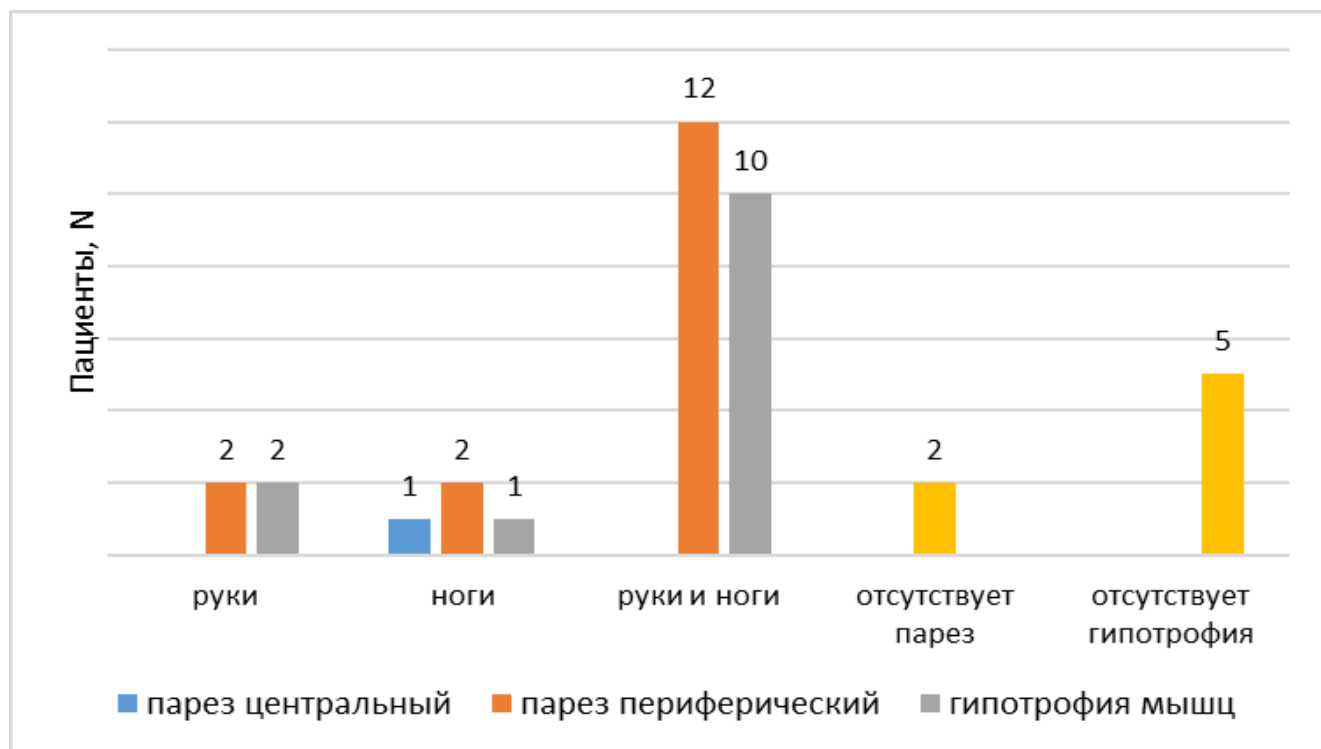


График 9 - Характеристика двигательных нарушений и гипотрофических изменений мышц у пациентов с наследственным TTR-амилоидозом

При исследовании рефлексов с рук: карпорадиальные отсутствовали в 10 случаях (56%), в 4 случаях (22%) – снижены, в 3 случаях (17%) – живые, в 1 случае (5%) – обращали на себя высокие рефлексы. При исследовании бицепс-рефлекса с 2 сторон: в 3 случаях (17%) отсутствовали, в 6 случаях – снижен (33%), в 8 случаях (44%) – живой, в 1 случае (6%) – высокий. Трицепс-рефлекс с 2 сторон в 8 случаях (44%) отсутствовал, в 5 (28%) – снижен, в 4 (22%) – живой, в 1 (6%) – высокий. Коленные рефлексы отсутствовали у 12 пациентов (67%), у 2 пациентов (11%) снижены, в 3 случаях (17%) – живые, в 1 случае (5%) – высокие. Ахилловы рефлексы снижены у 15 пациентов (83%), живые в 2 случаях (11%) и высокие в 1 случае (6%). Патологические рефлексy (рефлекс Россолимо, Бабинского) и клонусы стоп наблюдались только у 1 пациента из 18 с лептоменингеальной формой амилоидоза (График 10).

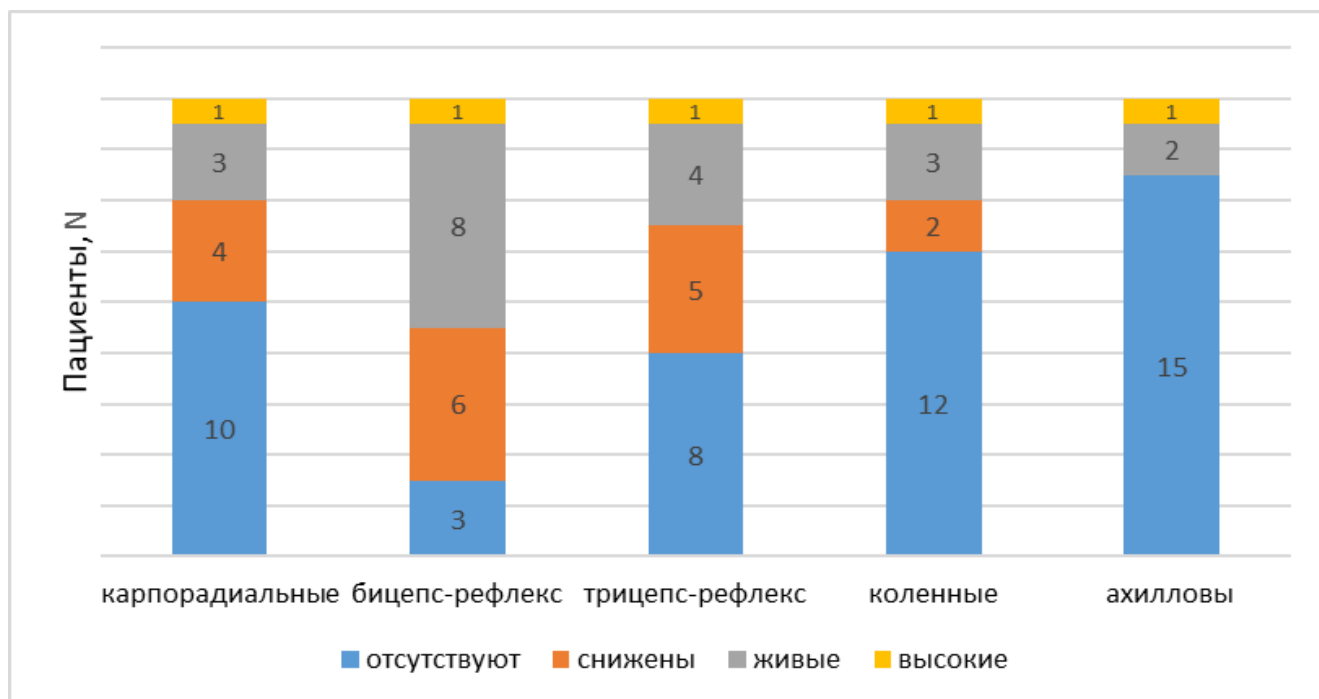


График 10 - Характеристика сухожильных рефлексов у пациентов с наследственным TTR-амилоидозом

При исследовании поверхностной чувствительности нарушения фиксировались у 17 (94,4%) пациентов из 18 обследованных: у 16 пациентов изменения были в верхних и нижних конечностях, причем в 6 случаях зафиксированы грубые изменения поверхностной чувствительности в виде гипестезии с уровня локтя в руках, в ногах – гипестезии с уровня нижней трети бедер и анестезии в стопах; у 1 пациента нарушения были только в ногах в виде гиперестезии. Вибрационная чувствительность была изменена у 15 пациентов (83%) из 18 обследованных: нарушения в руках и ногах фиксировались у 13 пациентов, у 9 из которых отсутствовала чувствительность в стопах. Снижение вибрационной чувствительности только в ногах было выявлено у 2 пациентов. Мышечно-суставное чувство было изменено у 13 (72%) пациентов из 18 обследованных: у 9 пациентов изменения выявлены в руках и ногах, причем в 6 случаях мышечно-суставное чувство отсутствовало в стопах. У 4 пациентов изменения были выявлены только в ногах. Таким образом, чувствительные нарушения в группе TTR-амилоидоза затрагивали в основном верхние и нижние конечности и были обусловлены поражением как тонких, так и толстых хорошо

миелинизированных волокон периферических нервов.

При определении симптома Тинеля в верхних конечностях в 8 случаях (44%) были выявлены синдромы запястного и кубитального каналов с 2 сторон, в 10 случаях (56%) – симптом Тинеля был отрицателен. В нижних конечностях в 2 случаях (11%) выявлен синдром фибулярного канала с 2 сторон, в 4 случаях (22%) – синдромы фибулярного и тарсального каналов с 2 сторон. В 12 случаях (67%) – симптом Тинеля был отрицательным.

Клинический анализ характера поражения ПНС показал, что в 7 случаях (39%) туннельная невропатия встречалась в сочетании с полиневропатией, в 10 случаях (56%) выявлен только полиневропатический синдром, в 1 случае (5%) – признаков поражения ПНС не обнаружено (График 11).

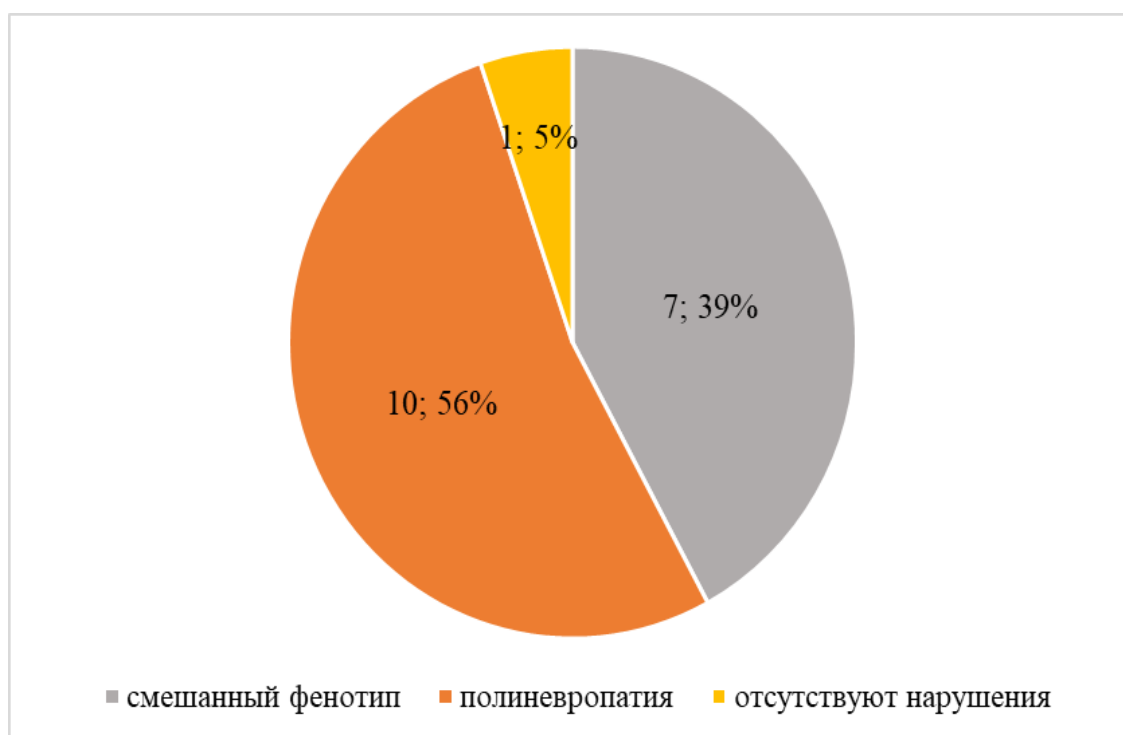


График 11 - Структура нарушений ПНС в группе пациентов с наследственным TTR-амилоидозом при клиническом анализе

Таким образом, по данным клинического осмотра поражение соматической ПНС в виде полиневропатии, туннельной невропатии и их сочетания встречалось чаще у пациентов с TTR-амилоидозом по сравнению с группой AL-амилоидоза, однако отличия были недостоверными (95% и 69% соответственно при $p > 0,05$).

Нарушения со стороны автономной нервной системы чаще встречались в группе пациентов с TTR-амилоидозом. В группе пациентов с AL-амилоидозом нарушения выявлялись у 6 пациентов (37,5%): у 3 пациентов была выявлена положительная ортостатическая проба, еще в 3 случаях – нарушения моторики ЖКТ (диарея, чередующаяся с обстипацией), в 1 случае из которых выявлялись также трофические нарушения кожных покровов. Тазовые нарушения и нарушения потоотделения не были выявлены ни одного пациента (График 12).

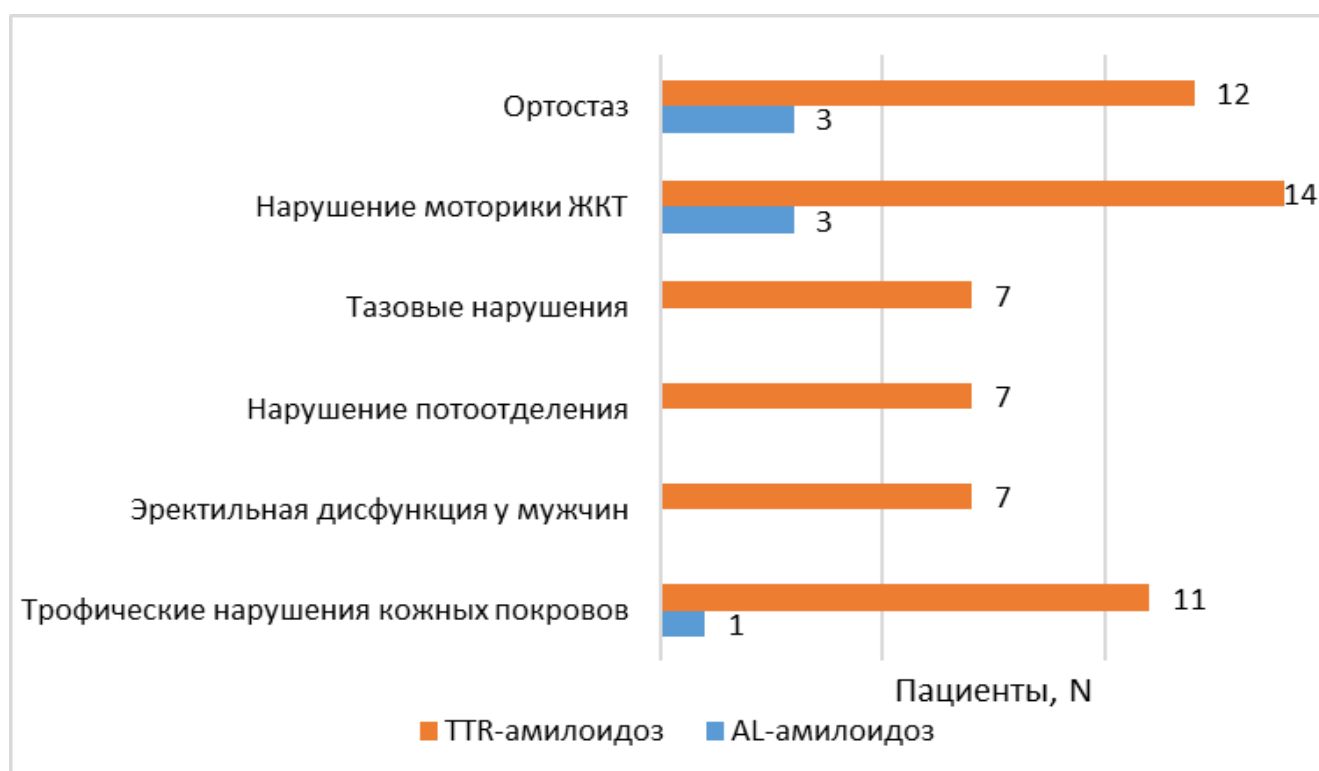


График 12 - Характеристика автономных нарушений у пациентов с первичным AL-амилоидозом и наследственным TTR-амилоидозом

В группе наследственного TTR-амилоидоза у 17 из 18 пациентов (94,4%) были выявлены автономные нарушения: у 7 пациентов – нарушения потоотделения (у 1 пациента – гипергидроз, у остальных – гипогидроз); у 12 пациентов выявлена положительная ортостатическая проба; у 14 пациентов в жалобах фигурировали желудочно-кишечные проявления (тошнота, тяжесть в желудке после приема пищи, обстипация, чередующаяся с диареей); у 7 пациентов – тазовые нарушения (по типу задержки мочи, императивных позывов

и недержания мочи). Также у 11 больных (65%) отмечались трофические изменения кожи в основном голени и стоп в виде гиперкератоза, повышенной ломкости ногтевых пластин и сухостью кожных покровов, плохим заживлением ранок и ссадин. У всех мужчин данной группы выявлялась эректильная дисфункция. В целом, в данной группе больных отмечались более выраженные проявления соматической симметричной сенсорно-моторной, автономной невропатии.

Таким образом, в группе пациентов с TTR-амилоидозом симптомы автономной дисфункции встречались достоверно чаще, чем у пациентов с AL-амилоидозом (Таблица 5). При анализе жалоб пациентов в дебюте заболевания признаки автономной дисфункции отмечались у 15 пациентов (83%) с TTR-амилоидозом и 3 пациентов (19%) с AL-амилоидозом.

Таблица 5 - Нарушения автономной нервной системы у пациентов с первичным AL-амилоидозом и наследственным TTR-амилоидозом

<u>показатели</u> <u>группа</u>	Кол-во пациентов (N)	Присутствуют автономные нарушения (N)	Отсутствуют автономные нарушения (N)
Группа пациентов с AL-амилоидозом	16	6	10
Группа пациентов с TTR-амилоидозом	18	17*	1
$p < 0,05^*$			

При анализе тяжести невропатии по шкале NIS, обращала внимание высокая вариабельность её значений в пределах основных групп. Медиана в группе пациентов с первичным AL-амилоидозом составила 4 балла (Min 0; Max. 18); в группе с TTR-амилоидозом медиана составила 69 баллов (Min 0; Max. 122).

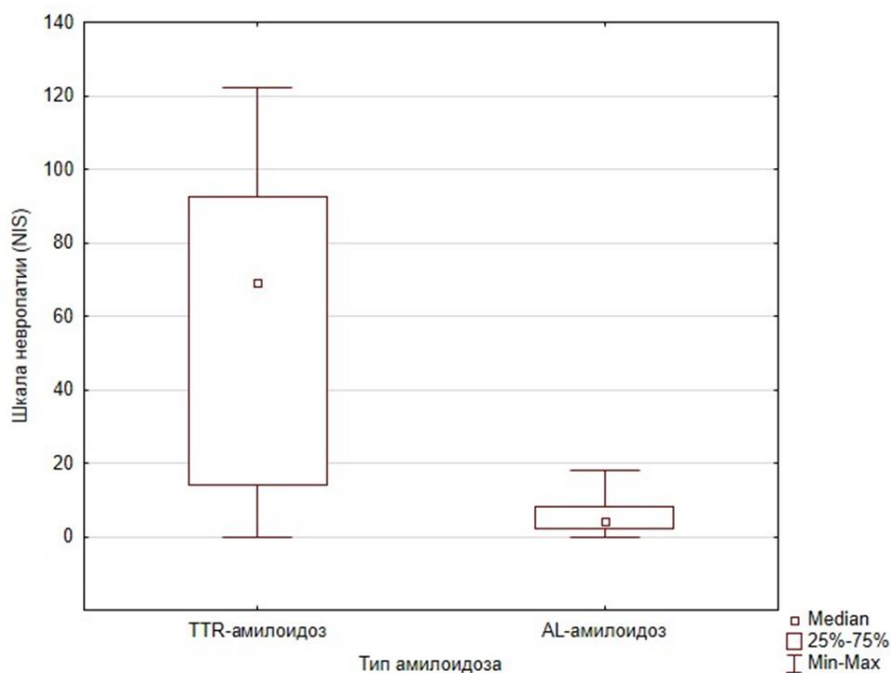


Рисунок 2 - Оценка тяжести невропатии по шкале NIS в группе пациентов с первичным AL-амилоидозом и наследственным TTR-амилоидозом

У пациентов с TTR-амилоидозом показатель шкалы был достоверно выше по сравнению с группой AL-амилоидоза и не зависел от длительности заболевания ни в одной из основных групп (Таблица 6).

Часть пациентов с TTR-амилоидозом, преимущественно с мутациями Glu54Gln, Val50Met, Phe33Leu, имела нарушения со стороны периферической нервной системы в виде сенсорно-моторной и автономной невропатии уже в первые годы заболевания.

У пациентов с мутациями Glu112Lys, Thr40Asn, Ala45Thr на протяжении многих лет признаки поражения периферической нервной системы имели невыраженный характер и не инвалидизировали больного.

Таблица 6 - Характеристика тяжести невропатии по шкале NIS в группе AL-, TTR-амилоидоза

<u>показатели</u> <u>группа</u>	Кол-во пациентов (N)	Длительность заболевания, годы (Me; [Q25%; Q75%])	Оценка тяжести NIS, баллы (Me; [Min; Max])
Группа пациентов с AL- амилоидозом	16	3 [1; 5]	4 [2; 8]*
Группа пациентов с TTR- амилоидозом	18	4 [3; 8]	69 [14; 92]*
* p<0,05			

С помощью опросника DN4 оценивался характер болевого синдрома у пациентов с амилоидозом (График 13). В группе TTR-амилоидоза в 15 случаях (83%) зафиксирована невропатическая боль, проявляющаяся чувством «горения», «жжения», «бегания мурашек», «кипятка», аллодинией. В остальных 3 случаях (17%) пациенты жаловались на мигренозные головные боли и боль в спине, которая соответствовала неспецифической скелетно-мышечной боли. В группе AL-амилоидоза только у 1 пациента (6%) были зафиксированы жалобы на чувство «горения и жжения» в конечностях. В 9 случаях (56%) пациенты не предъявляли жалобы на боль. 6 пациентов (38%) жаловались на боль в суставах и скелетно-мышечные боли в спине.

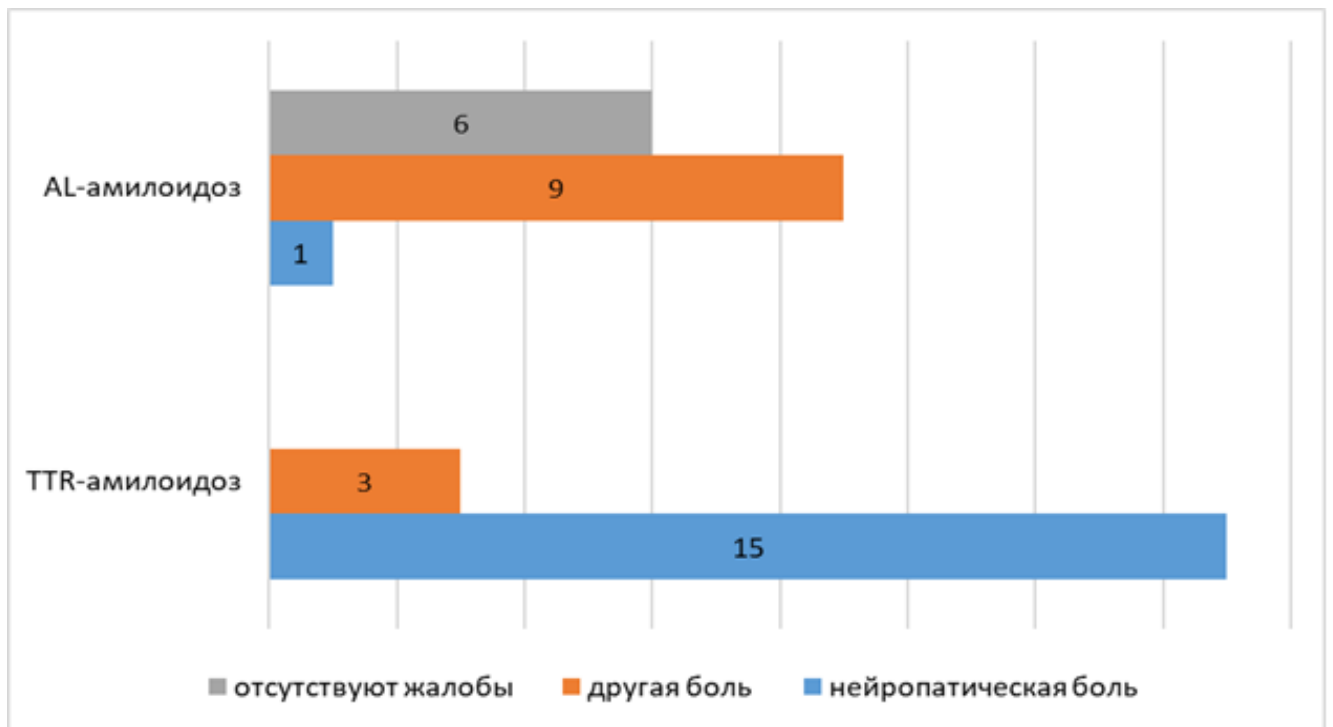


График 13 - Характер болевого синдрома у пациентов с первичным AL-амилоидозом и наследственным TTR-амилоидозом

Таким образом, при анализе данных опросника DN4, количество пациентов с нейропатической болью было достоверно выше в группе TTR-амилоидоза, по сравнению с группой AL-амилоидоза ($p < 0,05$).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Результаты стимуляционной электромиографии

Пациентам с системным амилоидозом для объективизации поражения толстых, хорошо миелинизированных нервных волокон, а также определения ведущего патогенетического механизма поражения периферических нервов конечностей проводилась стимуляционная электромиография (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительные электромиографические показатели с верхних конечностей в основных группах и группе контроля (контрольная сторона – левая)

Анализируемый параметр		Числовые показатели, Ме [Q25%; Q75%]		
		Контроль (N=29)	Группа TTR-амилоидоза (N=14)	Группа AL-амилоидоза (N=15)
Моторные волокна нервов				
Срединный нерв	Амплитуда М-ответа, мВ	9,1 [8,3; 10,1]	1,9 [1,2; 4,3]**	5,3 [4,5; 6,2]#
	Резидуальная латенция, мс	2,1 [1,8; 2,4]	2,75 [2,3; 3,5]**	2,2 [1,9; 2,7]
	СРВ, м/с	56,0 [55; 59]	46,5 [43; 52]**	53 [51; 56]#
Локтевой нерв	Амплитуда М-ответа, мВ	10,6 [9,9; 11,7]	3,4 [1,8; 8,4]*	7,9 [6,6; 9,5]#
	Резидуальная латенция, мс	1,55 [1,4; 1,8]	2,2 [1,7; 2,5]**	1,7 [1,6; 1,8]
	СРВ, м/с	57,0 [56; 59]	47,0 [46; 55]**	56,0 [53; 58]
Сенсорные волокна нервов				
Срединный нерв	Амплитуда S-ответа, мкВ	36,0 [25; 52]	0 [0; 6]**	15,0 [11; 24]#
	СРВ, м/с	63,0 [57; 68]	49,0 [37; 61]	53,0 [47; 59]#

Продолжение Таблицы 7

Локтевой нерв	Амплитуда S-ответа, мкВ	26,0 [19,5; 33]	4,0 [2; 13]**	21,0 [18; 27]
	CPB, м/с	54,0 [52; 59,5]	!!43,0 [36; 51]**	53,0 [50; 56]
*p<0,05 (группа TTR-амилоидоза – контроль)				
** p<0,05 (группа TTR-амилоидоза – группа AL-амилоидоза) и (группа TTR-амилоидоза – контроль)				
#p<0,05 (группа AL-амилоидоза - контроль)				

Примечание: ! - расчет сделан для N=5, !! - для N= 10, в виду невозможности оценить CPB у всех пациентов.

При анализе полученных данных, очевидно, что у пациентов с TTR-амилоидозом выявляются более выраженные изменения как амплитудных, так и показателей проводимости по сравнению с группой AL-амилоидоза. Получено достоверное снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов при стимуляции срединного нерва у пациентов с TTR-амилоидозом по сравнению с группой AL-амилоидоза и группой контроля (Рисунки 3, 4).

Выявлено достоверное снижение по сравнению с группой контроля амплитуды M-ответа при стимуляции локтевого нерва, достоверное снижение амплитуды S-ответа по сравнению с группой AL-амилоидоза и группой контроля при стимуляции локтевого нерва. РЛ при стимуляции как срединного, так локтевого нервов была достоверно выше по сравнению с группой контроля и группой пациентов с AL-амилоидозом. У 9 пациентов с TTR-амилоидозом S-ответ при стимуляции срединного нерва и у 4 пациентов при стимуляции локтевого нерва отсутствовал.

В группе AL-амилоидоза обращало внимание снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов срединного нерва, снижение амплитуды моторного ответа локтевого нерва по сравнению с группой контроля. Достоверные изменения скоростных показателей по сравнению с группой контроля выявлялись только при исследовании срединных нервов. Скорость по моторным и сенсорным волокнам

локтевого нерва, а также РЛ при стимуляции срединного и локтевого нервов достоверно не отличалась от группы контроля.

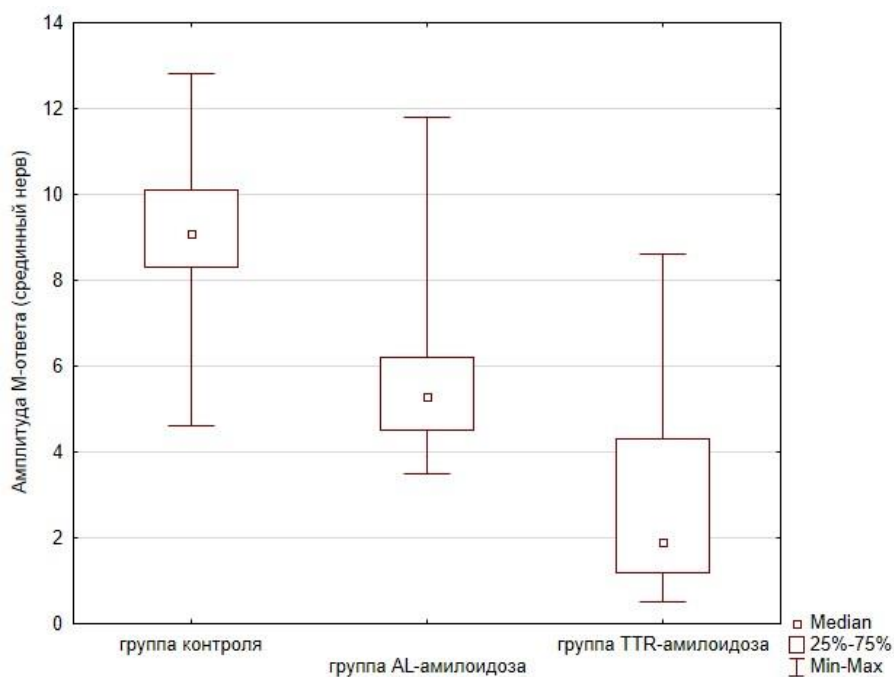


Рисунок 3 - Сопоставление амплитуд М-ответа срединного нерва в группах TTR-амилоидоза, AL-амилоидоза и группе контроля

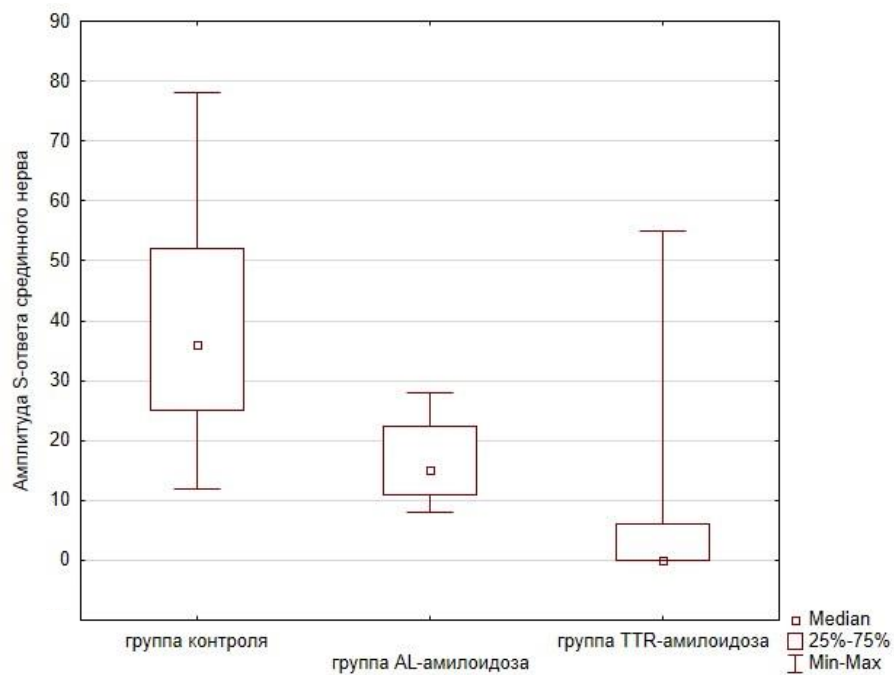


Рисунок 4 - Сопоставление амплитуд S-ответа срединного нерва в группах TTR-, AL-амилоидоза и группе контроля

Для объективизации поражения нервов в области анатомически узких каналов, проводилось исследование срединных и локтевых нервов в области запястного и кубитального каналов с обеих сторон соответственно.

В группе TTR-амилоидоза (Таблица 8) обращали внимание следующие электрофизиологические признаки туннельной невропатии: для срединного нерва на уровне карпального канала увеличение РЛ, снижение амплитуды М-, S-ответов, выраженное снижение СРВ по моторным и сенсорным волокнам. Необходимо отметить, что в виду отсутствия у 8 пациентов S-ответов, СРВ по чувствительным волокнам срединного нерва определить не представлялось возможным.

В результате анализа представленных данных, электрофизиологические признаки запястного канала выявлены у 7 пациентов из 13 обследованных (в 5 случаях – с 2 сторон, в 2 случаях – с 1 стороны). Электрофизиологические признаки кубитального канала были выявлены также у 7 из 13 пациентов (в 5 случаях – с 2 сторон, в 2 случаях – с 1 стороны). У пациентов отмечалось снижение, амплитуд М-, S-ответов, СРВ в области кубитального канала по сенсорным и моторным волокнам, в 3 случаях в связи с отсутствием S-ответа, СРВ по сенсорным волокнам выявить не удалось.

Таблица 8 - Нейрофизиологическая характеристика туннельных невропатий верхних конечностей у пациентов с наследственным TTR-амилоидозом по результатам исследования моторных и сенсорных волокон (N=13)

Моторные волокна	Резидуальная латенция, мсек	Амплитуда М-ответа, мВ	СРВ в области анатомического канала, м/с
n. medianus справа	3,0 [2,4; 4;9]	1,4 [0,8; 6,3]	36,0 [31; 45]
n. medianus слева	2,7 [2,3; 3,5]	1,9 [1,2; 4,3]	39,0 [34; 43]
n. ulnaris справа	-	3,4 [1,55; 9,9]	41,5 [35; 48]
n. ulnaris слева	-	3,4 [1,8; 8,4]	46,0 [37; 48]

Продолжение Таблицы 8

Сенсорные волокна	-	Амплитуда S-ответа, мкВ	СРВ в области анатомического канала, м/с
n. medianus справа	-	0 [0; 25]	!45,5 [42; 52]
n. medianus слева	-	0 [0; 6]	!49,0 [37; 61]
n. ulnaris справа	-	3,0 [0; 18]	!!57,0 [50; 66]
n. ulnaris слева	-	4,0 [2; 13]	!!58,0 [50; 63]

Примечание: ! - расчет сделан для N=5, !! - для N= 10, в виду невозможности оценить СРВ у всех пациентов.

Сопоставление результатов клинического и инструментального методов обследования показало, что у 5 пациентов с TTR-амилоидозом клинически не проявлялись симптомы туннельной невропатии, либо диагностировался только полиневропатический тип расстройства чувствительности в руках, в то время как при ЭНМГ фиксировались признаки поражения срединного/локтевого нервов в анатомически узком канале на субклинической стадии. У 1 пациентки с поражением ЦНС в дебюте заболевания клинически выявлялась полиневропатия нижних конечностей, а при ЭНМГ получены только данные за туннельную невропатию верхних конечностей, что говорит о необходимости дополнительных методов исследования таким пациентам.

В группе AL-амилоидоза электрофизиологические признаки невропатии для срединного нерва на уровне карпального канала включали увеличение РЛ, снижение амплитуды М-ответа, СРВ по моторным и сенсорным волокнам (Таблица 9). Признаки запястного канала были выявлены у 8 пациентов (у 4 пациентов с 2 сторон и еще 4 – с 1 стороны). Признаки поражения локтевого нерва в области кубитального канала наблюдались у 13 пациентов (у 7 пациентов с 2 сторон и 6 – с 1 стороны) и проявлялись в основном снижением СРВ по моторным волокнам локтевого нерва в области анатомического канала, в единичных случаях снижением амплитуды М-ответа. Сопоставление результатов

клинического и инструментального методов обследования показало, что у 7 пациентов клинически не проявлялись симптомы туннельной невропатии, либо диагностировался только полиневропатический тип расстройства чувствительности в руках, в то время как при ЭНМГ-исследовании фиксировались признаки поражения только нервов в анатомически узком канале.

Таблица 9 - Нейрофизиологическая характеристика туннельных невропатий верхних конечностей у пациентов с первичным AL-амилоидозом по результатам исследования моторных и сенсорных волокон (N=15)

Моторные волокна	Резидуальная латенция, мсек	Амплитуда М-ответа, мВ	СРВ в области анатомического канала, м/с
n. medianus справа	2,5 [2,3; 3]	6,2 [5,8; 7,6]	50,0 [45; 51]
n. medianus слева	2,2 [1,9; 2,7]	5,3 [4,5; 6,2]	50,0 [47; 53]
n. ulnaris справа	-	8,3 [6,3; 9,2]	45,0 [42; 49]
n. ulnaris слева	-	7,9 [6,6; 9,5]	48,0 [45; 55]
Сенсорные волокна	-	Амплитуда S-ответа, мкВ	СРВ в области анатомического канала, м/с
n. medianus справа	-	16,0 [10,7; 22]	52,0 [41; 57]
n. medianus слева	-	15,0 [11; 24]	53,0 [47; 59]
n. ulnaris справа	-	21,0 [15; 26]	59,0 [52; 61]
n. ulnaris слева	-	21,0 [18; 27]	58,0 [56; 60]

При исследовании нервов нижних конечностей обращали на себя более выраженные изменения по сравнению с верхними конечностями в основных группах, что соответствовало клиническому обследованию (Таблица 10).

Таблица 10 - Сравнительные ЭНМГ-показатели с нижних конечностей в основных группах и группе контроля (контрольная сторона – левая)

Анализируемый параметр		Числовые показатели, Me [Q25%; Q75%]		
		Контроль (N=17)	TTR-амилоидоза (N=15)	AL-амилоидоза (N=16)
Моторные волокна нервов				
Малоберцовый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ	5,5 [4,7; 7,4]	0,2 [0; 1,6]**	2,95 [1,9; 3,6]#
	Резидуальная латенция, мс	2,5 [2,1; 2,8]	!3,2 [2,7; 3,7]**	2,5 [2,3; 2,8]
	СРВ, м/с	46,0 [44; 49]	! 39,5 [34; 42]*	42,0 [40; 46,5]#
Большеберцовый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ	13,2 [10,4; 16,4]	0,2 [0; 3,5]**	4,6 [3,8; 6,8]#
	Резидуальная латенция, мс	2,9 [2,3; 3,3]	!!!! 2,6 [2,3; 2,9]	2,6 [1,9; 3,1]
	СРВ, м/с	45,0 [43;48]	!!!! 38,0 [36;41]*	42,5 [40; 44,5]
Сенсорные волокна нервов				
Поверхностный малоберцовый нерв	Амплитуда S-ответа, мкВ	7,0 [6;8]	0 [0;0,5]*	0,5 [0; 3,5]#
	СРВ, м/с	49,0 [47;52]	!!! 47,5 [43; 49,5]^	!!45,0 [38; 50]

Продолжение Таблицы 10

Икроножный нерв	Амплитуда S-ответа, мкВ	13,0 [8;17]	0 [0; 1,4]*	3,0 [0; 6,1]#
	СРВ, м/с	51,0 [50;52]	!! 48,0 [47; 50]^	!50,0 [46; 51]
<p>*p<0,05 (группа TTR-амилоидоза – контроль) ** p<0,05 (группа TTR-амилоидоза – группа AL-амилоидоза) и (группа TTR-амилоидоза – контроль) #p<0,05 (группа AL-амилоидоза - контроль)</p>				

Примечание: ! - расчет сделан для N=10, !! - для N= 8, !!! - для N= 4, !!!! - для N= 9, !!!!! - для N= 5, в виду невозможности оценить СРВ у всех пациентов; ^ - статистический расчет не производился в виду небольшой выборки

Анализ данных в группе пациентов с TTR-амилоидозом показал, что наиболее выраженные изменения электрофизиологических показателей выявлялись при стимуляции сенсорных нервов нижних конечностей. В 11 случаях (73,3%) не был получен S-ответ при стимуляции поверхностного малоберцового нерва и у 10 пациентов (66,7%) при стимуляции икроножного нерва. Значения амплитуд при стимуляции сенсорных нервов были достоверны ниже по сравнению с группой контроля, однако при сравнении с группой AL-амилоидоза, статически значимых различий не выявлено. Статистический расчет для СРВ по сенсорным волокнам нервов ног не производился в виду невозможности ее определения у большинства пациентов (S-ответ не получен).

При анализе амплитуды М-ответа и РЛ малоберцового нерва выявлены статически значимые отличия как с группой AL-амилоидоза, так и с группой контроля (Рисунок 5). При этом у 5 пациентов (33,3%) М-ответ отсутствовал при стимуляции малоберцового нерва. СРВ при стимуляции малоберцового нерва была сопоставима с группой AL-амилоидоза, но достоверно ниже по сравнению с группой контроля.

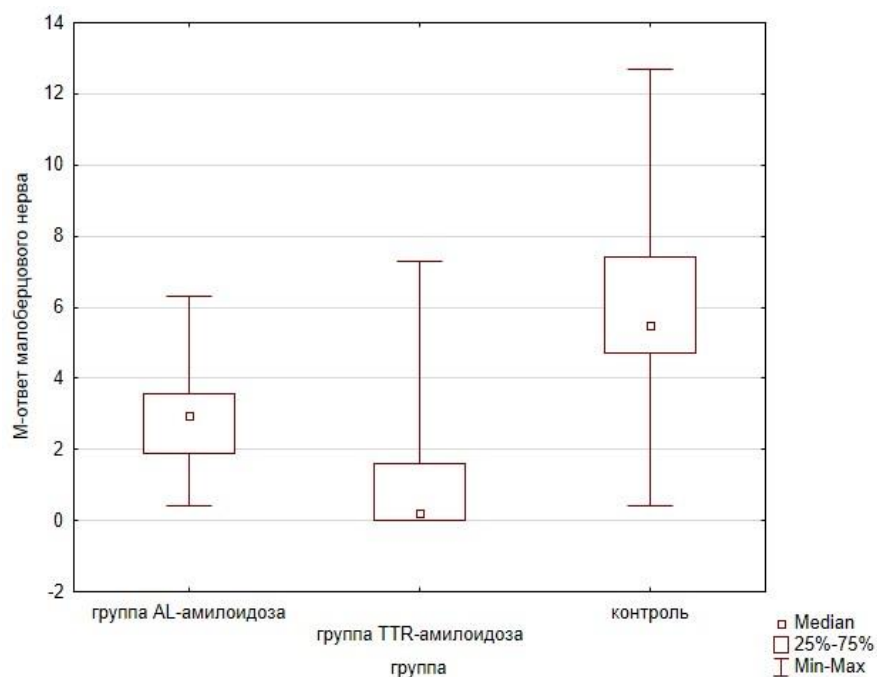


Рисунок 5 - Сопоставление амплитуд М-ответа малоберцового нерва в группах TTR-, AL-амилоидоза и группе контроля

Амплитуда моторного ответа большеберцового нерва достоверно отличалась от группы AL-амилоидоза и группы контроля (Рисунок 6).

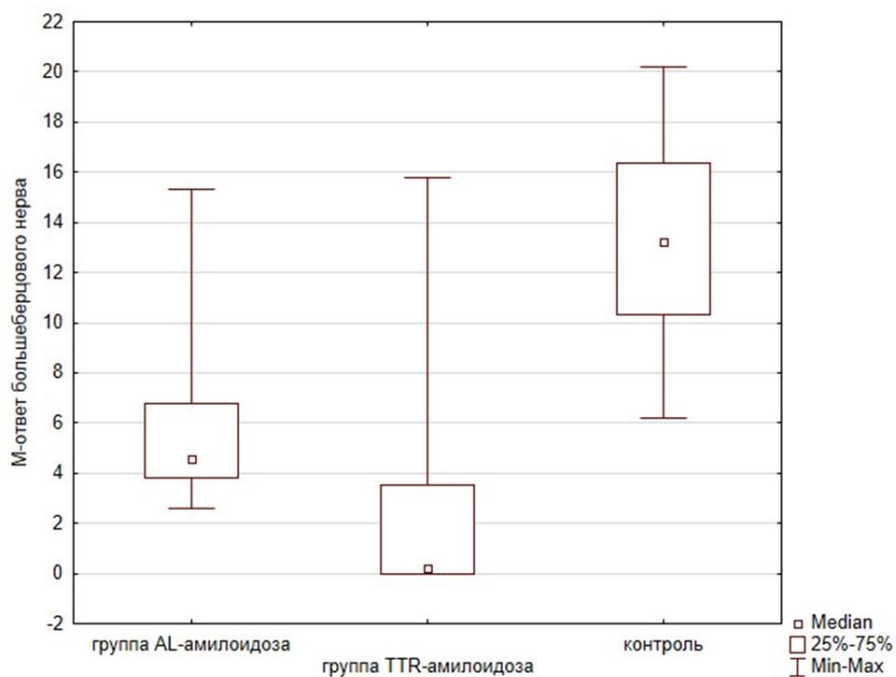


Рисунок 6 - Сопоставление амплитуд М-ответа большеберцового нерва в группах TTR-, AL-амилоидоза и группе контроля

М-ответ при стимуляции большеберцового нерва отсутствовал у 6 пациентов (40%). РЛ была сопоставима во всех группах. СРВ при стимуляции большеберцового нерва достоверно была ниже только по сравнению с группой контроля. Для группы AL-амилоидоза, также, как и для группы TTR-амилоидоза, характерно поражение сенсорных волокон нижних конечностей. Выявлялось статически значимое снижение амплитуд при стимуляции поверхностного малоберцового, икроножного нервов по сравнению с группой контроля. В 8 случаях (50%) S-ответ отсутствовал при стимуляции поверхностного малоберцового нерва и в 6 случаях (37,5%) при стимуляции икроножного нерва. Амплитуды М-ответов малоберцового и большеберцового нервов достоверно отличались от группы контроля, при этом значения РЛ малоберцового, большеберцового нервов и СРВ при стимуляции большеберцового, икроножного нервов были сопоставимы с группой контроля.

Таким образом, для TTR-амилоидоза характерен аксонально-демиелинизирующий тип поражения как сенсорных, так и моторных нервных волокон конечностей. Исходя из полученных данных, изначально страдает аксон с последующей вторичной демиелинизацией нервных волокон. Анализ ЭНМГ-исследования верхних и нижних конечностей показал, что патология ПНС имела у всех больных: из 14 пациентов, которым было проведено ЭНМГ-исследование с рук и ног у 7 (50%) зафиксирована полиневропатия в сочетании с туннельной невропатией; у 4 (28,6%) – изолированно полиневропатия, у 3 (21,4%) – туннельная невропатия. У 10 пациентов полиневропатия сопровождалась поражением как сенсорных, так и моторных нервных волокон, в 1 случае – только сенсорных волокон. Признаки поражения нервов в анатомически узких каналах верхних конечностей были выявлены у 10 пациентов (71%) и одинаково были представлены как синдромом запястного, так кубитального каналов. Туннельные невропатии в ногах (фибулярный канал, тарзальный канал), выявляемые клинически, маскировались изменениями, характерными для полиневропатии при ЭНМГ, в виду выраженного поражения нервов нижних конечностей на протяжении в группе TTR-амилоидоза. Таким образом, в данном случае

сопоставление клинических и нейрофизиологических данных не представлялось возможным.

Для группы AL-амилоидоза характерен преимущественно аксональный тип поражения, причем наиболее выраженные изменения фиксировались при исследовании нижних конечностей. Снижение как амплитудных, так и скоростных показателей по сравнению с группой контроля выявлено при стимуляции моторных и сенсорных волокон срединного нерва и моторных волокон малоберцового нерва, в то время как при исследовании локтевого, большеберцового, поверхностного и икроножного нервов скоростные показатели были сопоставимы с группой контроля. Следует отметить, что значения РЛ были сопоставимы с группой контроля при исследовании как верхних, так и нижних конечностей. При анализе ЭНМГ-показателей, из 15 пациентов, которым было проведено исследование верхних и нижних конечностей, в 10 случаях (66,7%) – выявлена полиневропатия нижних конечностей в сочетании с туннельной невропатией, в 1 случае (6,7%) – полиневропатия нижних конечностей, в 4 случаях (26,7%) – туннельная невропатия. У пациентов без клинических признаков поражения ПНС также были выявлены изменения при ЭНМГ: в 1 случае – полиневропатия в сочетании с туннельной невропатией, в 2 случаях – туннельная невропатия, в 1 случае – полиневропатия. Т.е. в 4 случаях (26,7 %) было выявлено субклиническое поражение соматической ПНС. При анализе поражения нервов в зоне анатомически узких каналов, у большинства пациентов были выявлены изменения на уровне кубитального канала с обеих сторон. При исследовании нижних конечностей признаков поражения нервов в анатомически узких каналах получено не было.

4.2 Результаты количественного сенсорного тестирования

Количественное сенсорное тестирование проводилось пациентам с системным амилоидозом для объективизации поражения тонких слабо- и немиелинизированных нервных волокон, которые не доступны для исследования

с помощью электромиографа. Отклонение температурных порогов от референсных значений на том или ином уровне исследования были выявлены у всех больных с первичным AL- и наследственным TTR-амилоидозом. При исследовании порогов температурной чувствительности на руке в группе TTR-амилоидоза были получены статистически значимые отличия в сравнении с AL-группой и группой контроля как для холодových, так и для тепловых показателей (Таблица 11, Рисунки 7,8). Обращала внимание также высокая вариабельность температурных значений при исследовании каждого уровня.

Таблица 11 - Сравнительные показатели в основных группах и группе контроля, полученные при КСТ (контрольная сторона – левая)

Анализируемый параметр		Группа контроля (N=12)	Группа TTR-амилоидоза (N=16)	Группа AL-амилоидоза (N=14)
C6	CDT	30,4 [29,7; 31]	24,9 [18,5; 26,85]**	30,5 [28,4; 31,2]
	WDT	34,5 [33,7; 34,85]	42,5 [36,05; 48,6]**	33,9 [33,6; 35,4]
L5	CDT	29,9 [28; 30,7]	0,25 [0; 6,7]**	27,1 [23; 29,3]#
	WDT	35,6 [34,9; 37,45]	50,0 [46,4; 50]**	42,3 [38,5; 45,6]#
S1	CDT	29,5 [29,2; 29,75]	0,8 [0; 18,95]**	27,2 [23,8; 29,3]#
	WDT	36,1 [35,6; 37,6]	50,0 [45,5; 50]**	43,6 [40,6; 46,9]#
** p<0,05 (группа TTR-амилоидоза – группа AL-амилоидоза) и (группа TTR-амилоидоза – контроль) #p<0,05 (группа TTR-амилоидоза - контроль)				

Наиболее выраженные изменения в группе TTR-амилоидоза выявлены в нижних конечностях (Рисунки 9,10,11,12). Если в группе TTR-амилоидоза при исследовании верхних конечностей пороги температурной чувствительности достигали критических значений в 3 случаях (тепло воспринималось только при максимальном нагреве датчика 50 гр.), то при исследовании нижних конечностей у 10 пациентов пороги достигали крайних точек изменения температуры датчика (при охлаждении - 0 гр., при нагреве - 50 гр.).

Во время исследования 14 пациентов жаловались на появление неприятных ощущений в виде «жжения», «покалывания», «стреляющие боли в конечностях», как правило, в нижних конечностях. В 10 случаях у пациентов с наиболее выраженными изменениями ПНС как по данным клинической картины, так и по данным ЭНМГ-исследования выявлялись трудности с определением изменения датчика температуры (холод воспринимался как тепло) как в руках, так и ногах.

При анализе полученных данных в группе AL-амилоидоза, показатели холодной и тепловой чувствительности на уровне С6 были сопоставимы с группой контроля (Рисунки 7,8).

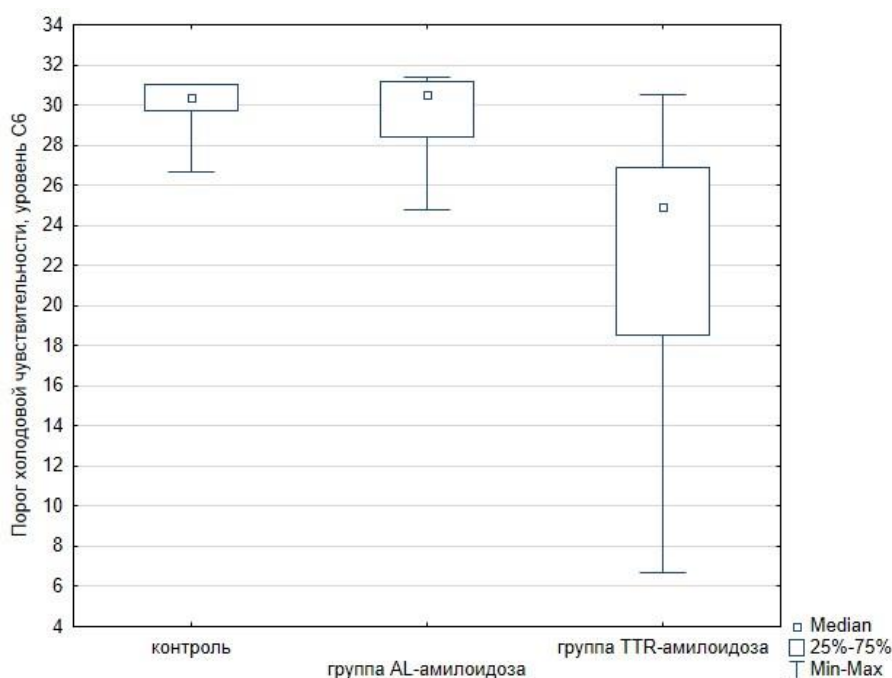


Рисунок 7 - Сопоставление пороговых значений холодной чувствительности на уровне С6 в группах TTR-, AL-амилоидоза и группе контроля

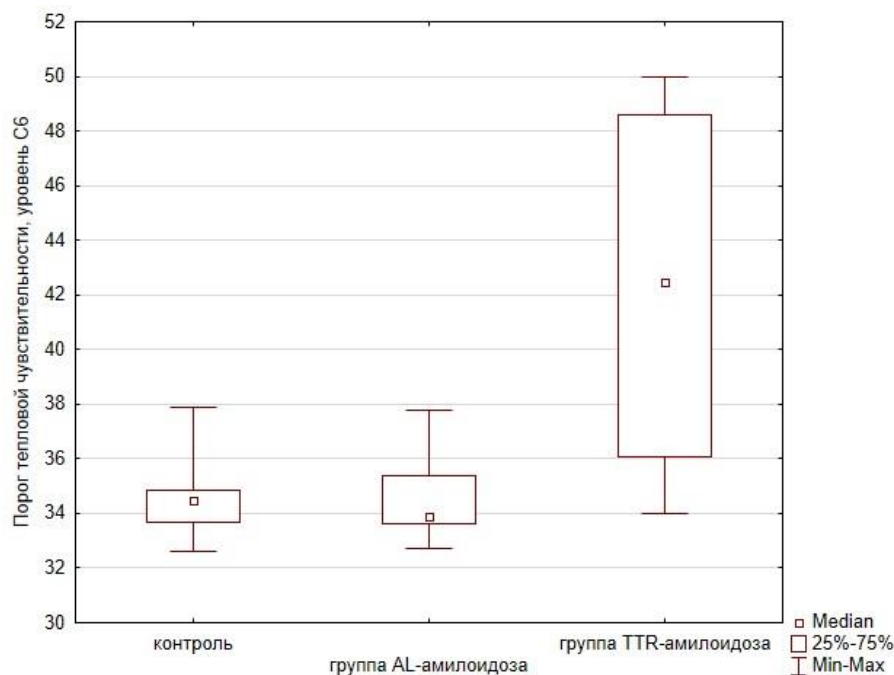


Рисунок 8 - Сопоставление пороговых значений тепловой чувствительности на уровне S6 в группах TTR-, AL-амилоидоза и группе контроля

Показатели температурной чувствительности в ногах достоверно отличались от группы контроля (Рисунки 9,10,11,12). При сравнении с группой TTR-амилоидоза, достоверно отмечались менее выраженные изменения показателей. Только в 2 случаях при исследовании нижних конечностей порог достиг крайней точки нагрева датчика. В 5 случаях пациенты жаловались на появление в нижних конечностях ощущение «жжения» во время исследования. В 1 случае пациент имел затруднения с определением температуры датчика (воспринимал холод как тепло).

Также при обследовании 2 пациентов при КСТ фиксировалось повышение температурных порогов на уровне L5 или S1, при этом патологических изменений в нижних конечностях не было выявлено при ЭНМГ-исследовании, что указывает на первоначальное вовлечение в патологический процесс слабо- и немиелинизированных тонких нервов конечностей.

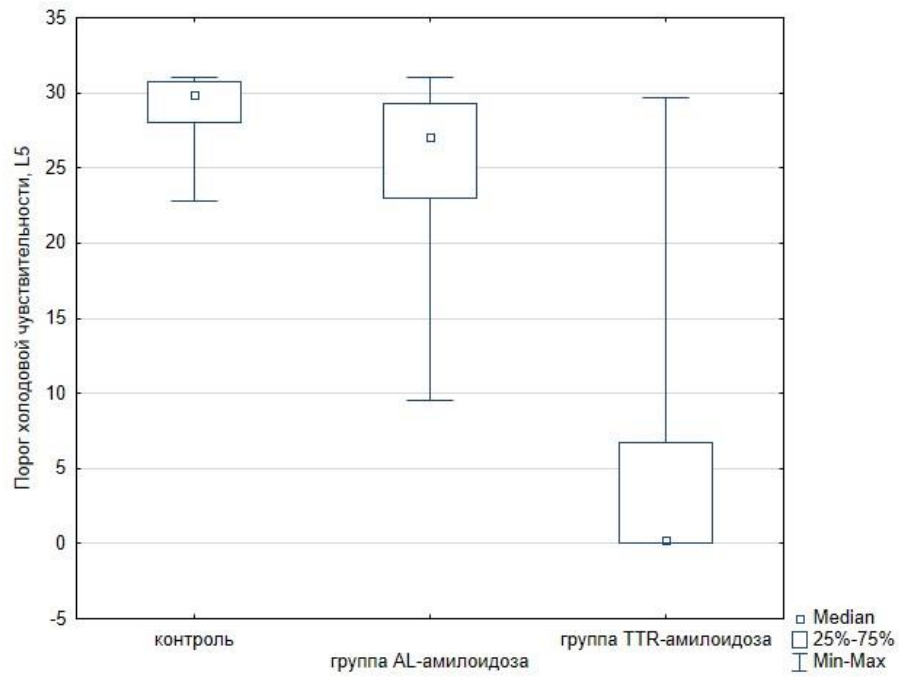


Рисунок 9 - Сопоставление пороговых значений холодной чувствительности на уровне L5 в группах TTR-, AL-амилоидоза и группе контроля

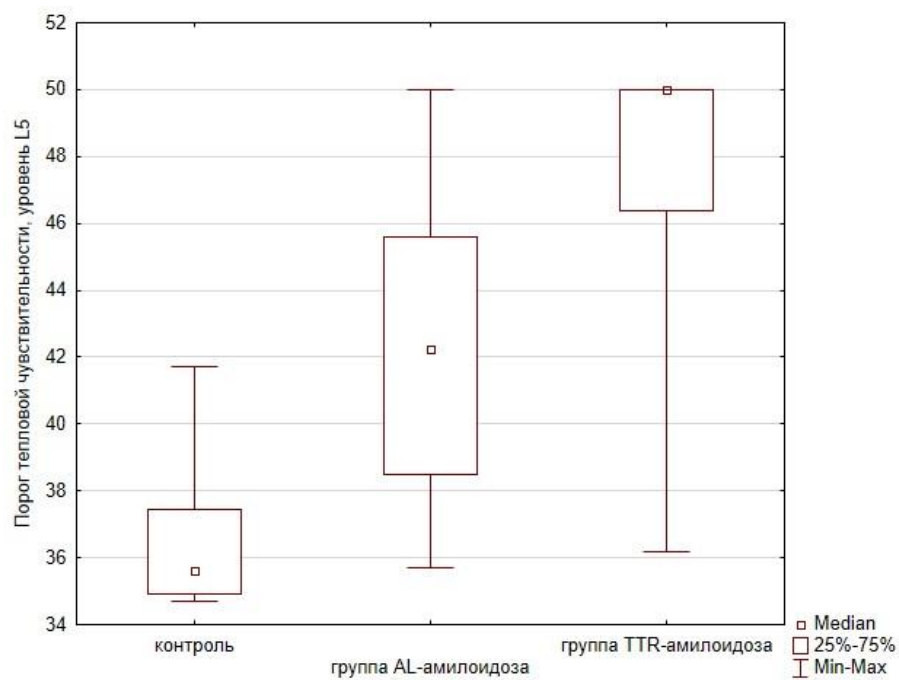


Рисунок 10 - Сопоставление пороговых значений тепловой чувствительности на уровне L5 в группах TTR-, AL-амилоидоза и группе контроля

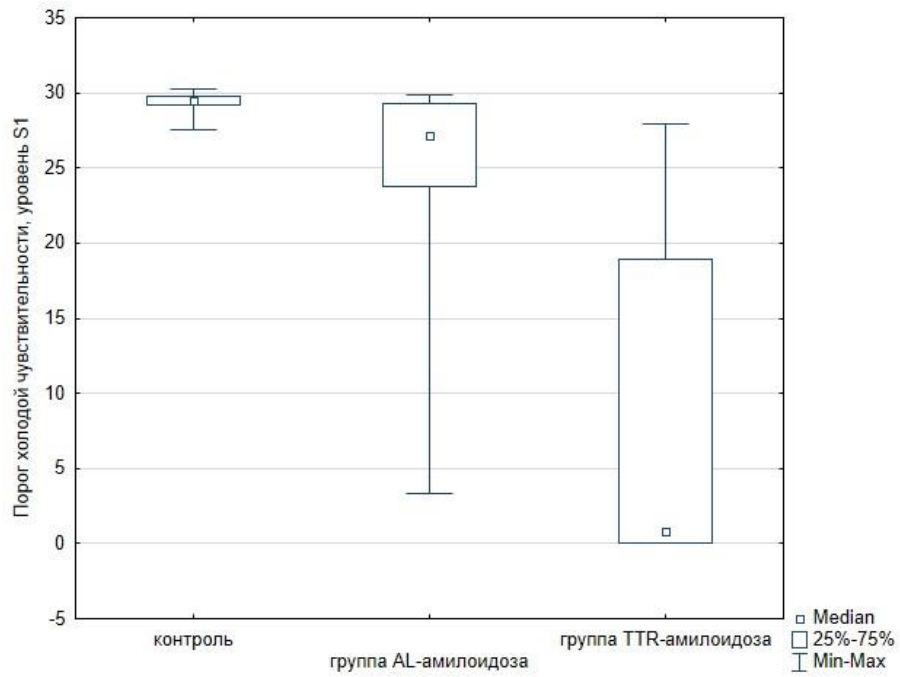


Рисунок 11 - Сопоставление пороговых значений тепловой чувствительности на уровне S1 в группах TTR-, AL-амилоидоза и группе контроля

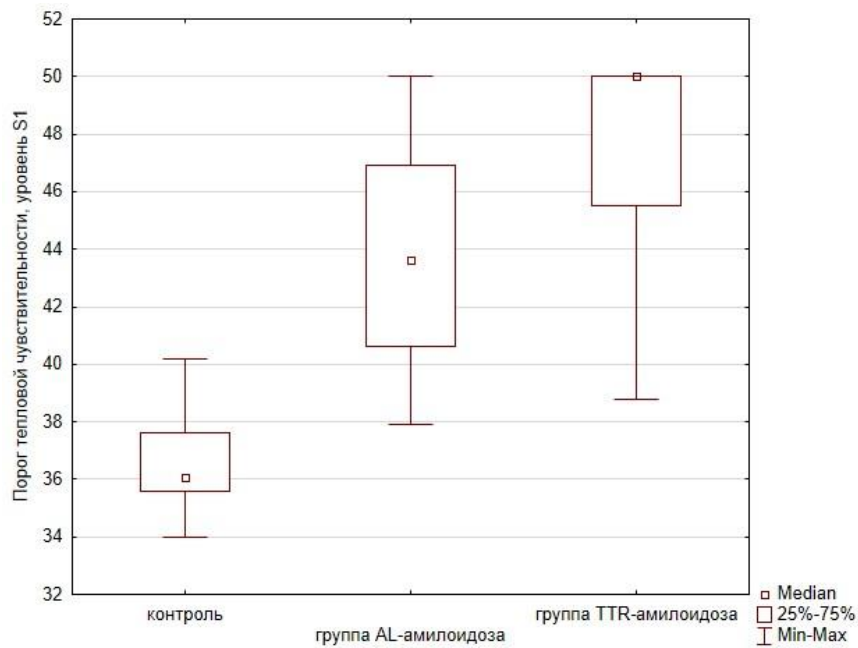


Рисунок 12 - Сопоставление пороговых значений тепловой чувствительности на уровне S1 в группах TTR-, AL-амилоидоза и группе контроля

Таким образом, количественное сенсорное тестирование объективизировало поражение тонких нервных волокон в группе пациентов с системным амилоидозом. Были получены статистически значимые отличия в исследуемых группах, причем наиболее выраженные изменения фиксировались у пациентов с TTR-амилоидозом. В группе пациентов с AL-амилоидозом статистически значимые изменения в сравнении с контролем выявлялись только при исследовании температурных порогов нижних конечностей.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

5.1 Результаты лазерной конфокальной микроскопии нервов роговицы

Для оценки состояния тонких нервных волокон в неврологической практике применяется помимо КСТ, новый неинвазивный метод - лазерная конфокальная микроскопия роговицы (ЛКМР), позволяющая оценить состояние нервов роговицы. Особенностью исследования является морфометрический анализ с использованием коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР ($K_{\Delta L}$ и K_{sym}), отражающих степень извитости и нарушения хода нервных волокон. Для оценки выраженности поражения нервов оценивались также качественные изменения, полученные на снимках.

Пациентам основных групп и группе контроля проведена лазерная конфокальная микроскопия нервных волокон роговицы (НВР) с контрольной левой стороны (Таблица 12).

Таблица 12 - Сравнительная характеристика показателей $K_{\Delta L}$ и K_{sym} у пациентов в группах TTR-, AL-амилоидоза и группы контроля

группа	показатели	
	Конфокальная микроскопия	
	$K_{\Delta L}$	K_{sym}
Группа пациентов с AL-амилоидозом (N=9)	2,7 [2,16; 3,22]	0,92 [0,89; 0,95]
Группа пациентов с TTR-амилоидозом (N=12)	2,5 [2,06; 3,27]	0,95 [0,89; 0,95]
Группа контроля (N=21)	3,3 [2,26; 3,87]	0,9 [0,81; 0,94]

В целом, медиана значений коэффициента анизотропии в группе TTR-амилоидоза была наименьшей, однако, достоверных различий в приведенных группах обнаружено не было. Значения коэффициента симметричности были сопоставимы в приведенных группах.

В группе AL-амилоидоза и TTR-амилоидоза исследовалась связь между KΔL и продолжительностью заболевания, однако при анализе достоверные данные о взаимосвязи указанных показателей не получены (для группы AL-амилоидоза $r_s = -0,1$, для группы TTR-амилоидоза $r_s = -0,2$).

При исследовании связи между KΔL и тяжестью невропатических нарушений по шкале NIS в группе TTR-амилоидоза, выявлено, что значение KΔL достоверно коррелировало с тяжестью невропатии: тем выше балл по шкале NIS, тем меньшее значение принимал коэффициент анизотропии ($r = -0,71$; $p = 0,009$) (Рисунок 13).

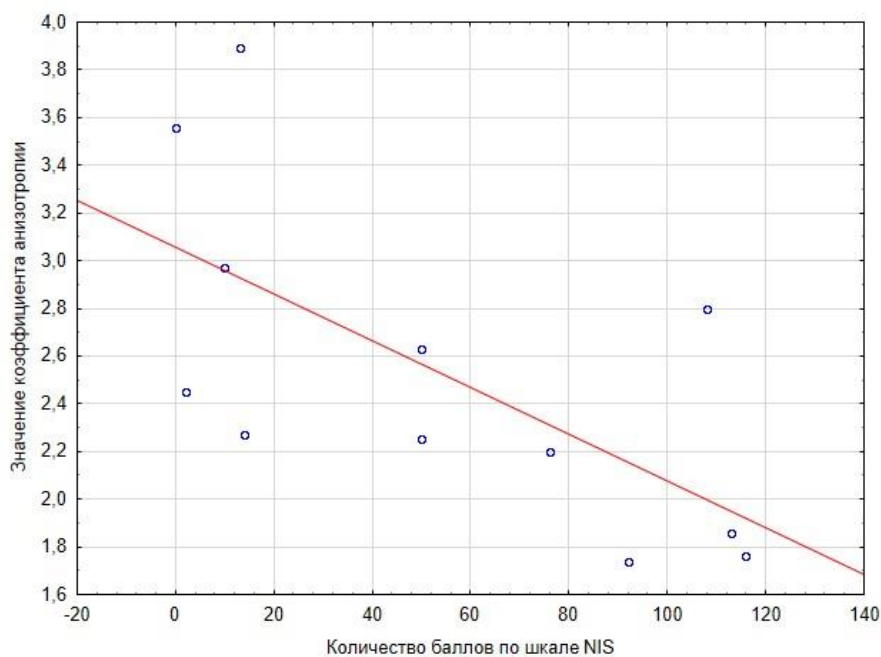
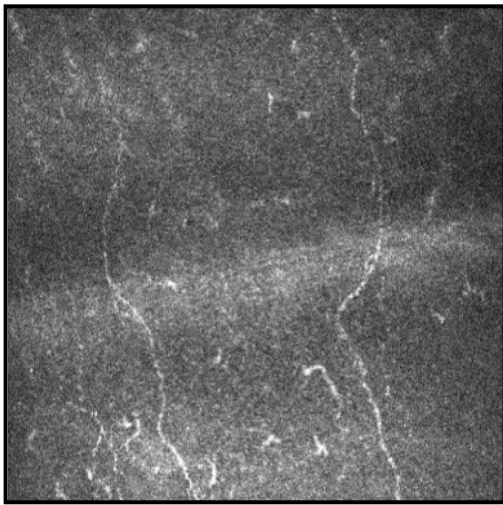
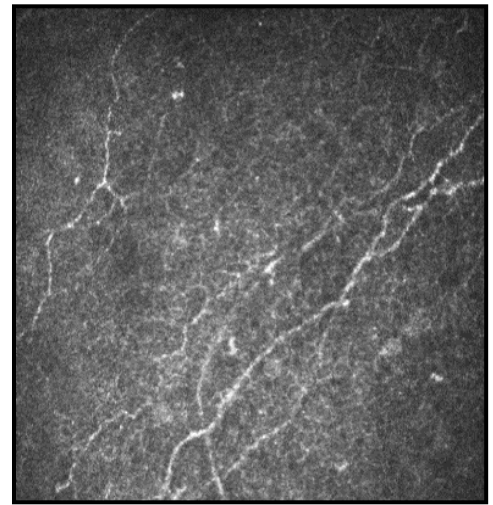


Рисунок 13 - Взаимосвязь между значениями коэффициента анизотропии и тяжестью невропатии по шкале NIS в группе TTR-амилоидоза

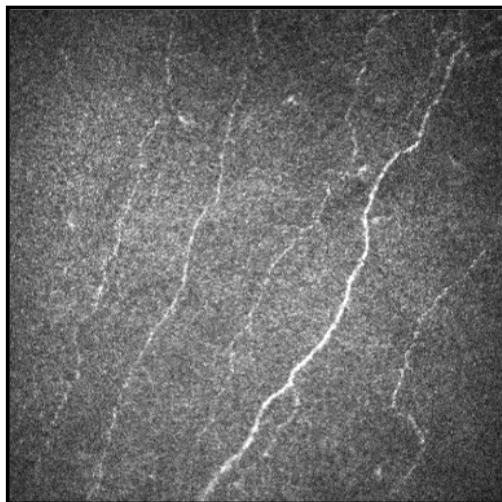
В группе AL-амилоидоза достоверной связи между коэффициентом анизотропии и тяжестью невропатии по шкале NIS получено не было ($r_s = -0,3$). При оценке качественных изменений, полученных на снимках нервов роговицы, изменения были выявлены у всех пациентов с системным амилоидозом. Как правило, нервы имели «четкообразную» форму, обращала внимание их выраженная извитость, разнонаправленность, ветвистость (Рисунок 14).



А) Пациент К., 43 лет, группа TTR-амилоидоза



Б) Пациентка М., 53 лет, группа AL-амилоидоза



В) Контроль, 58 лет.

Рисунок 14 - Снимок тонких нервов роговицы, полученный с помощью лазерного конфокального микроскопа

Для анализа взаимосвязи между поражением НВР и состоянием тонких нервных волокон конечностей, проводился корреляционный анализ между показателями КΔL и значениями порогов температурной чувствительности на нижней конечности на уровне L5 и S1 в виду большего вовлечения волокон нижних конечностей в обеих группах. Достоверная связь была выявлена только в группе TTR-амилоидоза: чем меньше значение имел КΔL, тем большее значение принимал порог тепловой чувствительности на уровне L5 ($r_s = -0,67, p < 0,02$).

Таким образом, по результатам проведенной ЛКМР значение коэффициента анизотропии у пациентов с системным амилоидозом было меньше по сравнению с группой контроля, однако достоверных различий, как и между группами с AL- и TTR-амилоидозом, не было получено, что, возможно, связано с индивидуальными, возрастными особенностями иннервации роговицы. В группе с TTR-амилоидозом наблюдалось снижение коэффициента анизотропии с увеличением значений шкалы NIS, отражающей тяжесть невропатии, что свидетельствует в пользу прогрессирующего поражения НВР при данном типе амилоидоза. Также в группе TTR-амилоидоза показатель КΔL достоверно коррелировал со значением тепловых порогов на уровне L5, что отражало прогрессирующее поражение НВР и тонких нервных волокон нижних конечностей.

5.2 Оценка плотности интраэпидермальных нервных волокон

Для оценки плотности интраэпидермальных нервных волокон пациентам с системным амилоидозом (N=10) была проведена панч-биопсия кожного лоскута на тыльной поверхности стопы, ниже складки между 1 и 2 пальцами, контрольная сторона - левая.

В препаратах, направленных на иммуногистохимическое исследование, производился подсчет PGP9.5-позитивных нервных волокон в эпидермисе. В последующем оценивалась плотность нервных волокон (Рисунок 15).

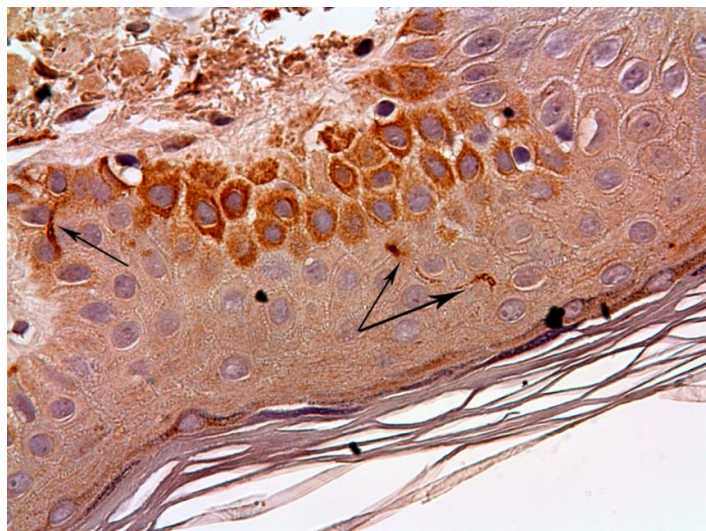


Рисунок 15 - Панч-биопсия кожного лоскута.
Увеличение 400х; иммуногистохимия PGP 9.5. (стрелками обозначены интраэпидермальные нервные волокна)

Учитывая небольшое количество больных, расчет производился для основной группы, включающей пациентов с системным AL- и TTR-амилоидозом (4 пациента с AL-амилоидозом и 5 пациентов с TTR-амилоидозом) и группы контроля (N=7) (Таблица 13).

Таблица 13 - Оценка плотности интраэпидермальных нервных волокон в группе пациентов с системным амилоидозом и группе контроля

группа	показатели	Плотность интраэпидермальных волокон. Me [Q25%; Q75%]
Группа пациентов с системным амилоидозом (N=10)		1,1 [0,93; 1,45]
Группа контроля (N=7)		1,5 [1; 1,93]

Медиана плотности интраэпидермальных нервных волокон при анализе результатов была ниже в группе пациентов с системным амилоидозом, однако, достоверных отличий с группой контроля не получено ($p=0,087$). Микропрепараты исследовались также на наличие характерных для амилоида конго-позитивных структур с помощью окраски Конго красным или Сириусом красным (Рисунок 16).

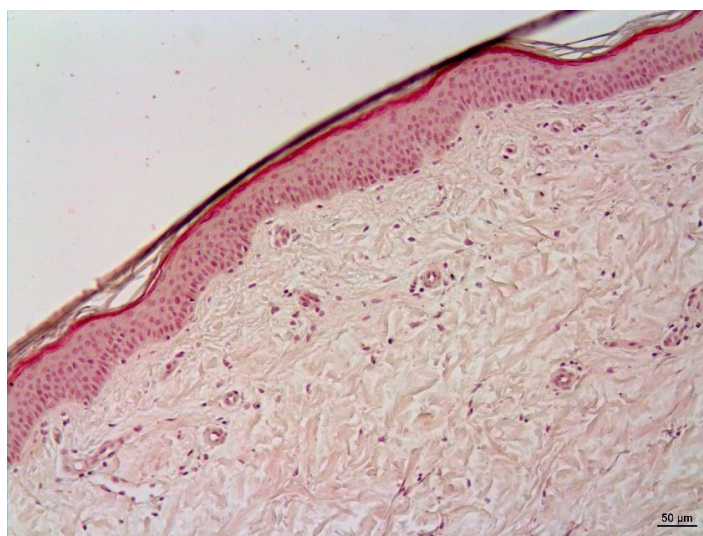


Рисунок 16 - Панч-биопсия кожного лоскута. Увеличение 100х. Окраска Сириусом красным

При исследовании биоптатов у 10 пациентов с системным амилоидозом ни в одном из случаев амилоид выявлен не был.

Для группы пациентов, которым была проведена панч-биопсия кожного лоскута, анализировалось наличие связи состояния интраэпидермальных волокон с результатами КСТ на уровне L5 слева. Получена достоверная взаимосвязь между плотностью интраэпидермальных волокон и пороговыми значениями холодовой и тепловой чувствительности. Значение плотности нервных волокон было достоверно выше у пациентов с показателями температурной чувствительности, приближенные к референсным значениям (для холодных порогов $r_s=0,8$, $p=0,004$; для тепловых порогов $r_s= - 0,7$, $p=0,007$).

Таким образом, морфологическое исследование показало снижение плотности интраэпидермальных волокон в группе пациентов с системным амилоидозом по сравнению с группой контроля, однако статистически значимые отличия отсутствовали, что может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов, а также значительной вариабельностью показателя плотности интраэпидермальных нервных волокон в группе контроля. Также ни в одном из представленных препаратов не было выявлено амилоидных отложений, что связано с диффузным распределением патологического белка в тканях. При сопоставлении результатов морфологического исследования с КСТ, была выявлена достоверная взаимосвязь с пороговыми значениями холодовой и тепловой чувствительности у пациентов на уровне L5.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический пример 1

Пациентка К., 65 лет, поступила в стационар с жалобами на ощущения «жжения», «зябкости» в верхних и нижних конечностях, выраженную слабость и нарушение чувствительности в них; ощущение «дурноты, потемнения в глазах», связанное с колебаниями АД при перемене положения тела (АД минимально до 90/60 мм рт.ст., АД максимально до 200/100 мм рт.ст.); нарушение мочеиспускания (упускание мочи, кала без предшествующего позыва), периодическое послабление стула, плохой аппетит, чувство «тошноты» в утренние часы и после приема небольшой порции пищи; снижение массы тела (более 30 кг за год); общую слабость, утомляемость. Сопутствующие заболевания: ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. Пароксизмальная форма ФП. Преходящая АВ-блокада 2 ст., Мобитц 2. ХСН 2 ст., 2 ФК. Гипертоническая болезнь 3 ст., III ст., риск 4. ХБП 3 ст. Варикозная болезнь нижних конечностей. Хронический панкреатит, ремиссия. Хронический гастрит, ремиссия. Дуоденогастральный рефлюкс. Живет одна, имеет двух внуков: 25 лет и 19 лет. Наследственный анамнез: отец пациентки умер в 44 года (в анамнезе ОНМК). Дочь пациентки умерла в 35 лет (ОНМК по геморрагическому типу в анамнезе). Аллергоанамнез: не отягощен. Перенесенные операции: 1971 год – аппендэктомия; 2013 год – холецистэктомия, 2014 год – имплантация ЭКС (2-х камерного). Образование среднее специальное, по профессии бухгалтер.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2009 году появились жалобы на нарушение ритма сердца. Пациентка амбулаторно обращалась к кардиологу, наблюдалась с диагнозом «ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. Пароксизмальная форма ФП. Преходящая АВ блокада 2 ст., Мобитц 2. ХСН 2 ст., ФК 2. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4», назначалась гипотензивная и противоаритмическая терапия. С 2013 года стало беспокоить чувство онемения в пальцах ног, в 2014г аналогичные жалобы появились в руках, тогда же стала

нарастать слабость в конечностях, появились эпизоды предобморочных состояний, связанные с колебаниями АД, нарушением ритма сердца. В 2014 году в связи с прогрессированием заболевания установлен постоянный ЭКС. В 2017 году появились жалобы на выраженное жжение в конечностях, болезненность при прикосновении с кожными покровами. В виду выраженной слабости, пациентка стала использовать опору при передвижении. В 2018 году присоединились нарушения со стороны ЖКТ: тошнота по утрам, нарушение стула (диарея). Через полгода появились жалобы на нарушение мочеиспускания (эпизоды недержания мочи, сопровождающиеся императивными позывами), выраженные колебания АД. Учитывая анамнез заболевания, системность поражения, специалистами по месту жительства заподозрен наследственный TTR-амилоидоз. В 2019 году пациентке проведено генетическое тестирование: методом секвенирования по Сэнгеру в исследуемом образце ДНК выявлен вариант нуклеотидной последовательности во 2-ом экзоне гена TTR (Val50Met) в гетерозиготном состоянии. Аналогичная мутация была выявлена у внучки пациентки 25 лет. Для морфологического подтверждения диагноза взят биоптат слизистой прямой кишки, где выявлены отложения амилоида. При проведении сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция от 2019 году была выявлена картина, характерная для TTR-амилоидоза: в области сердца определялось высокоинтенсивное диффузное накопление индикатора с четкой границей.

При оценке соматического статуса: кожные покровы бледные, язык влажный, обложен белым налетом. Рост 164 см, вес 56 кг, ИМТ=20.8 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны. Тоны сердца приглушены. АД в положении лежа 92/60 мм рт. ст., стоя – 70/40мм рт. ст. ЧСС 65 уд в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 17 в мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Нижний край печени не выступает из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Выраженные трофические изменения кожных покровов верхних и нижних конечностей, многочисленные ссадины, синячки.

Неврологический статус: сознание ясное. Черепные нервы – без патологии.

Сила в проксимальных отделах рук – 3-4 балла, в дистальных – 2-3 балла. Сила в проксимальных отделах ног – 3 балла, дистальных – 1-2 балла. Отмечается симметричная выраженная гипотрофия мышц плечевого пояса, проксимальных и дистальных отделов рук и ног. Сухожильные рефлексы с рук: бицепс-рефлексы живые, симметричные, остальные рефлексы отсутствуют. Коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют. Выполнение динамических координаторных проб (пальце-носовая, пяточно-коленная) не представляется возможным в виду выраженности пареза. Проба Ромберга не оценивалась. Самостоятельная ходьба возможна в пределах палаты с опорой, вставание с кресла только с поддержкой. Полиневропатический тип расстройства чувствительности в виде болевой гипестезии в руках с уровня локтевых суставов, в ногах с уровня средних 1/3 бедер. Отмечается выраженная аллодиния в нижних конечностях. Снижение мышечно-суставного чувства в кистях и стопах. Вторичный астереогноз. Отмечается снижение вибрационной чувствительности в дистальной фаланге указательного пальца кисти до 2-3 баллов, в дистальной фаланге большого пальца стопы - 0 баллов, в области латеральной лодыжки - 0 баллов, на уровне коленной чашечки до 4 балла. Пациентке выполнена ортостатическая проба (Таблица 14).

Таблица 14 - Результаты ортостатической пробы, пациентка К., 65 лет

	АД мм рт. ст.	ЧСС, ударов в мин.
В положении лежа	90/60	65
В положении стоя, 1 минута	70/40	65
В положении сидя, 3 минута	95/60	65

В связи с развитием липотимического состояния, проба была прервана на 3 мин. Ортостатическая проба – положительная.

Таким образом, ведущими неврологическими синдромами являются:

Синдром двигательных нарушений – периферический тетрапарез.

Синдром чувствительных нарушений - полиневропатический тип расстройств чувствительности преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей.

Синдром вегетативных нарушений – ортостатическая гипотензия, нарушение моторики ЖКТ, нейрогенный мочевого пузыря.

Синдром нейропатической боли.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови без особенностей. В общем анализе мочи обращало внимание наличие небольшого количества белка до 0,04 г/л. В биохимическом анализе крови обращало внимание повышение уровня креатинина - 115 мкмоль (норма 53-106).

Проведенные инструментальные обследования:

ЭНМГ от 29.11.2019г: по данным проведенного обследования выявляется поражение моторных волокон исследованных нервов по смешанному аксонально-демиелинизирующему типу, сенсорных волокон – по типу грубой аксонопатии (S-ответы не получены). При стимуляции правого срединного нерва обращало внимание значительное увеличение резидуальной латенции, что не позволяет исключить компрессию данного нерва в области карпального канала. При исследовании правого локтевого нерва отмечалось более значимое снижение скорости распространения возбуждения по моторным волокнам в области локтя, что не позволяет исключить компрессию данного нерва в области кубитального канала (Таблица 15).

Таблица 15 - Результаты ЭНМГ, пациентка К., 65 лет

ЭНМГ-показатели	срединный нерв		локтевой нерв		малоберцовый нерв		икроножный нерв
	M-волокна	S-волокна	M-волокна	S-волокна	M-волокна	S-волокна	
РЛ, м/с	6,0	-	2,2	-	3,7	-	-

Продолжение Таблицы 15

Амплитуда M/S - ответа, мВ/мкВ	0,5	ответ не получен	1,9	ответ не получен	0,1	ответ не получен	ответ не получен
СРВ, м/с	43	-	49	-	28	-	-
СРВ _к , м/с	34	-	35	-	23	-	-

КСТ от 29.12.2019г: по данным проведенного исследования, выявлены грубые нарушения температурной чувствительности в дистальных отделах верхних и нижних конечностей, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс тонких волокон. В процессе обследования отмечалась дизестезия, парестезия (Таблица 16).

Таблица 16 - Результаты КСТ, пациентка К., 65 лет

Область исследования	Порог холодовой чувствительности (CDT), °С		Порог тепловой чувствительности (WDT), °С	
	Порог пациента	Референсные значения Min-Max (для лиц от 60 до 69 лет)	Порог пациента	Референсные значения Min-Max (для лиц от 60 до 69 лет)
Тыл левой стопы медиально (L5)	6,7	27,1-33,6	50,0	33,7-44,9
Тыл левой стопы латерально (S1)	1,53	27,1-33,6	50,0	33,7-44,9
Возвышение большого пальца кисти слева (С6)	18,8	27,9-31,3	50,0	32,9-35,5

Для оценки состояния НВР пациентке также проводилась ЛКМР. На полученных снимках обращало внимание выраженное снижение количества нервных волокон, их извитость и ветвистость (Рисунок 17).

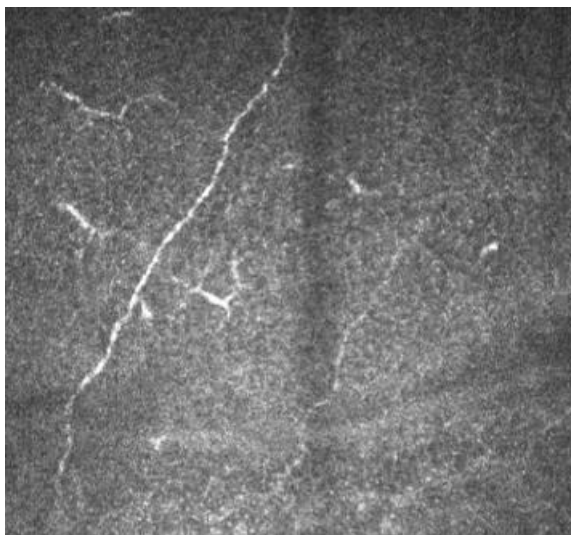


Рисунок 17 - Снимок тонких нервов роговицы, пациентка К., 65 лет

Пациентке также проведено морфологическое исследование биоптата кожного лоскута тыльной поверхности стопы. При окраске Сириусом красным амилоидные отложения в микропрепарате не обнаружены. При ИГХ-исследовании в препарате отсутствовали интраэпидермальные волокна (Рисунок 18).

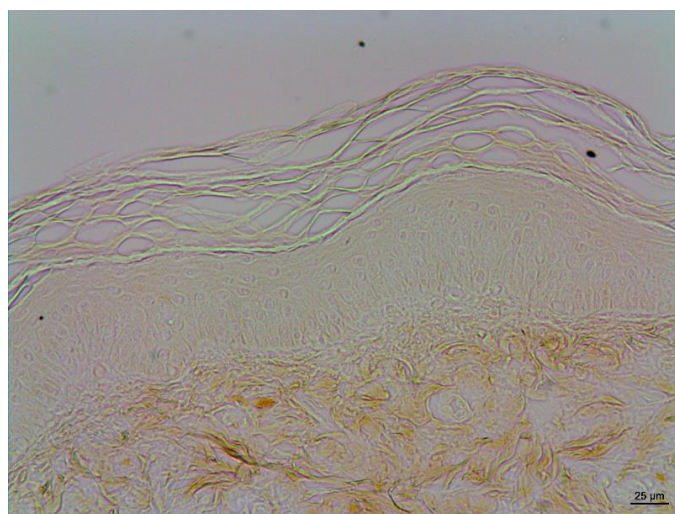


Рисунок 18 - ИГХ с РGP 9.5 кожного лоскута (x20), пациентка К., 65 лет

Клинический диагноз:

Основной: Транстиретиновый амилоидоз с преимущественным поражением сердца, периферической соматической (дистальная аксонально-демиелинизирующая сенсорно-моторная полиневропатия, множественная туннельная невропатия) и автономной нервной системы (ортостатическая гипотензия, нарушение моторики ЖКТ, нейрогенный мочевого пузыря), почек, сердца с установкой ЭКС. Мутация в гетерозиготном состоянии Val50Met.

Сопутствующий: ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. ХСН 2 ст., 2 ФК. Варикозная болезнь нижних конечностей. Хронический панкреатит, ремиссия. Хронический гастрит, ремиссия. Дуодено-гастральный рефлюкс.

В данном случае описан типичный пример неврологического фенотипа TTR-амилоидоза, с мутацией Val50Met, с поражением периферической как соматической, так и автономной нервной системы с поздним дебютом. Помимо вовлечения периферической нервной системы, у пациентки было выявлено поражение сердца с установкой ЭКС и поражение почек. Учитывая наследственный характер заболевания, мутация была выявлена у внучки пациентки, что требует наблюдения в динамике. При инструментальном обследовании были выявлены выраженные изменения при КСТ, ЭНМГ, что также подтверждалось данными ЛКМР и результатами морфологического исследования.

Клинический пример 2

Пациентка У., 36 лет, поступила в стационар с жалобами на выраженную неустойчивость, пошатывание при ходьбе, ощущение "онемения" и слабость в ногах, общую слабость, утомляемость; головокружение, периодические головные боли давящего характера, достигающие интенсивности 8-9 баллов по ВАШ, сопровождающиеся тошнотой, иногда рвотой; нарушение мочеиспускания по типу недержания мочи, недержание кала, периодические судороги в конечностях, отеки ног, нарушение слуха на одно ухо. Сопутствующие заболевания: Мигрень с

аурой. Синусовая тахикардия. Аутоиммунный тиреоидит, медикаментозная компенсация. Железодефицитная анемия. Генетически детерминированная тромбофилия. Дислипидемия. Нейросенсорная тугоухость 4 ст. справа. Образование – среднее специальное, по профессии парикмахер. Замужем, живет с мужем, есть сын 16 лет. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственный анамнез: у сестры (34 года) по данным генетического анализа выявлена аналогичная мутация транстиретина, у сына (16 лет) и у родного брата (32 г). Мать пациентки умерла в 47 лет – прогрессирующая ХБП (выявлен амилоид при биопсии почки), страдала головными болями с тошнотой и рвотой. Дядя со стороны мамы - умер в 40 лет (прогрессирующая ХБП, тазовые нарушения).

Из анамнеза заболевания пациентки известно, что с детства беспокоят частые приступы головной боли давящего характера, сопровождающиеся тошнотой, по ВАШ достигающие максимально 8-9 баллов. Ранее головные боли купировала цитрамоном с положительным эффектом. С течением времени интенсивность и частота головной боли выросли. В настоящее время беспокоит фоновая ежедневная головная боль в 3-4 балла по ВАШ, эпизодически высокоинтенсивная, достигающая 8-9 баллов по ВАШ с тошнотой и рвотой. В 2008г впервые произошел приступ системного головокружения, сопровождающийся тошнотой, многократной рвотой, который длился около 3-4 часов. Была госпитализирована в неврологическое отделение, проведена метаболическая терапия. В 2010 году окружающие стали замечать изменение походки (со слов пациентки "закидывала левую ногу"), беспокоило онемение в ногах. Через год повторился приступ системного головокружения, который длился около 10 часов, сопровождающийся тошнотой и рвотой. Проводилась неоднократно нейровизуализация - данных за ОНМК не получено. В 2014 году в связи с повторяющимися острыми приступами головокружения была заподозрена тромбофилия. Проводился генетический анализ: риск развития тромбофилий и сердечно-сосудистых заболеваний связан с возможной гиперагрегацией тромбоцитов, повышенной экспрессией гена фибриногена. Также в 2014 году консультирована эндокринологом: субклинический гипотиреоз (в настоящее

время принимает эутирокс 125 мкг). В сентябре 2015г пациентка стала сама отмечать, что "прихрамывает на левую ногу". В 2017г в мае пациентка пожаловалась на "внезапный звон в правом ухе", данное состояние продолжалось около 2-3 дней, через месяц пациентка отметила, что не слышит правым ухом. Консультировалась сурдологом, проведена аудиометрия: выявлена нейросенсорная тугоухость 4 ст. справа. В 2017 году неврологом по месту жительства был выявлен нижний парапарез, оживление рефлексов. Тогда же в ОАМ выявлен белок в моче (около 3г/л). Специалистами по месту жительства был заподозрен системный амилоидоз. В 2017 году проведена нефробиопсия - выявлен амилоид (типирование на AA- отрицательно, AL- не подтвердилось). Взят генетический анализ на поиск мутаций в гене транстиретина: выявлена мутация гена транстиретина Ala45Thr в гетерозиготном состоянии, аналогичная мутация выявлена у родной сестры и у родного брата пациентки. В 2018 году присоединились нарушение мочеиспускания (упускание мочи), нарушение дефекации, прогрессировала слабость в нижних конечностях.

При оценке соматического статуса: кожные покровы бледно-розовые, чистые, сухие. Отеки обеих ног. Лимфатические узлы не пальпируются. Язык влажный, розовый, не обложен. В легких везикулярное дыхание, проводится с обеих сторон, хрипов нет. ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД в положении сидя 110/70 мм. рт. ст., ЧСС 80 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по правому краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: сознание ясное. Черепные нервы: выраженное снижение слуха справа. Сила в проксимальных отделах рук – 5 баллов, в дистальных – 5 баллов. Сила в проксимальных отделах ног – 5 балла, дистальных – 4 балла. Гипотрофии нет. Повышение мышечного тонуса в ногах по спастическому типу. Глубокие рефлексы с рук, с ног высокие, с расширением рефлексогенных зон, D=S. Клонусы с 2 сторон. Рефлекс Тремнера выраженный с обеих сторон, Бабинского с двух сторон. Координаторная сфера: координаторные пробы (пальце-носовую, пальце-молоточковую, пробы на дисметрию,

дисдиадохокинез) в конечностях выполняет удовлетворительно. Пяточно-коленную пробу достоверно оценить невозможно в связи с парезом в нижних конечностях. В позе Ромберга устойчива. Проба Ромберга отрицательная. Полиневропатический тип расстройства чувствительности в виде болевой гипестезии в стопах. Глубокая чувствительность в верхних и нижних конечностях сохранена. Тазовые функции: нейрогенный мочевой пузырь (недержание и императивные позывы на мочеиспускание), периодическое недержание кала. Пациентке проведена ортостатическая проба (Таблица 17). Проба отрицательная.

Таблица 17 - Результаты ортостатической пробы, пациентка У., 36 лет

	Артериальное давление мм рт. ст.	Частота сердечных сокращений, ударов в мин.
В положении лежа	110/70	70
В положении стоя, 1 минута	100/70	89
В положении стоя, 3 минута	100/80	90
В положении стоя, 5 минута	110/70	78
В положении стоя, 10 минута	110/70	75

Таким образом, ведущими неврологическими синдромами являются:

- 1) Синдром двигательных нарушений – центральный нижний парапарез, рефлекторный пирамидный синдром.
- 2) Синдром чувствительных нарушений - полиневропатический тип расстройств чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей.
- 3) Синдром вегетативных нарушений – нарушение моторики ЖКТ, нейрогенный мочевой пузырь, нарушение дефекации.
- 4) Нарушение слуха по типу нейросенсорной тугоухости 4 ст.

Лабораторные анализы:

Общий анализ крови: снижение уровня гемоглобина 92 г/л (норма 117-180); цветовой показатель 0,7 (норма 0,8-1,05); повышение СОЭ до 64 мм/ч (норма 2-20).

Общий анализ мочи: повышение уровня белка до 2,8 г/л. В биохимическом анализе крови снижение уровня альбумина 31,2 г/л (норма 32-48), повышение уровня ТГ до 4,12 ммоль/л (норма 0,4-1,7), холестерина до 17,01 ммоль/л (норма 3.2-5.6).

Общий анализ ликвора: бесцветный, прозрачность полная, белок 0,41, глюкоза 69 мг%, цитоз 1 клетка в 1 мм³, микроскопия – 3 лимфоцита и 1 нейтрофил.

Проведенные инструментальные обследования:

ЭНМГ от 14.01.2019: при исследовании срединных нервов выявляется поражение моторных и сенсорных волокон правого срединного нерва в области запястья (карпальный канал) с признаками преимущественного вовлечения в патологический процесс миелиновых оболочек. При исследовании локтевых нервов с двух сторон проводимость в проксимальных и дистальных отделах моторных волокон, проводимость по быстропроводящим сенсорным волокнам, параметры амплитуды моторных и сенсорных ответов в пределах нормы. При исследовании нервов нижних конечностей проводимость в проксимальных и дистальных отделах моторных волокон, проводимость по быстропроводящим сенсорным волокнам, параметры амплитуд моторных и сенсорных ответов в пределах нормы (Таблица 18).

Таблица 18 - Результаты ЭНМГ, пациентка У., 36 лет

	срединный нерв		локтевой нерв		малоберцовый/ поверхностный малоберцовый нерв		икро- нож. нерв
	М- волокна	S- волокна	М- волокна	S- волокна	М- волокна	S- волокна	S- волокна
РЛ, м/с	2,7	-	10,1	-	3,4	-	-
А М/S - ответа мВ/мк В	11,7	29,0	1,4	18,0	6,3	10,0	13,0
СРВ м/с	53,0	42,0	56,0	-	47,0	46,0	50,0
СРВк м/с	50,0	-	54,0	-	57,0	-	-

КСТ от 14.01.2019: по данным проведенного обследования, выявлено повышение порогов температурной тепловой чувствительности на уровне L5 и S1, холодовой чувствительности на уровне С6, L5 и S1, что может свидетельствовать о диффузном вовлечении в патологический процесс тонких волокон верхних и нижних конечностей (Таблица 19).

Таблица 19 - Результаты КСТ, пациентка У., 36 лет

Область исследования	Порог холодовой чувствительности (CDT), °С		Порог тепловой чувствительности (WDT), °С	
	Порог пациента	Референсные значения Min-Max (для лиц от 30 до 39 лет)	Порог пациента	Референсные значения Min-Max (для лиц от 30 до 39 лет)
Тыл левой стопы медиально (L5)	0,5	26,9-33,4	42,8	30,6-41,9
Тыл левой стопы латерально (S1)	0,1	26,9-33,4	44,8	30,6-41,9
Возвышение большого пальца кисти слева (C6)	26,2	28,7-32,1	34,1	32,4-34,9

Пациентке проводилась ЛКМР для оценки состояния НВР. При оценке НВР обращали внимание многочисленные ответвления от основных нервных стволов (Рисунок 19).

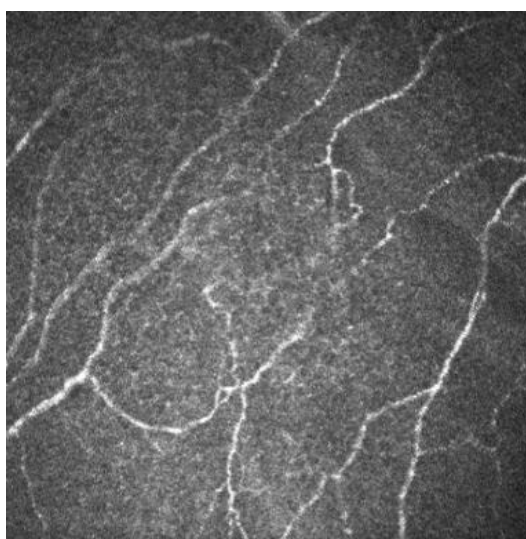


Рисунок 19 - Снимок тонких нервов роговицы, полученный с помощью ЛКМР, пациентка У., 36 лет

Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием: Исследование проведено в аксиальной и сагиттальной проекциях в T1 с в/в применения контрастного усиления (Магневист - 0,5ммоль/мл - 20мл). На полученных изображениях после введения контрастного вещества определяется накопление его по оболочкам на уровне от продолговатого мозга и до конуса. Заключение: накопление контраста по оболочкам головного и спинного мозга на шейном и грудном отделе позвоночника (Рисунок 20).

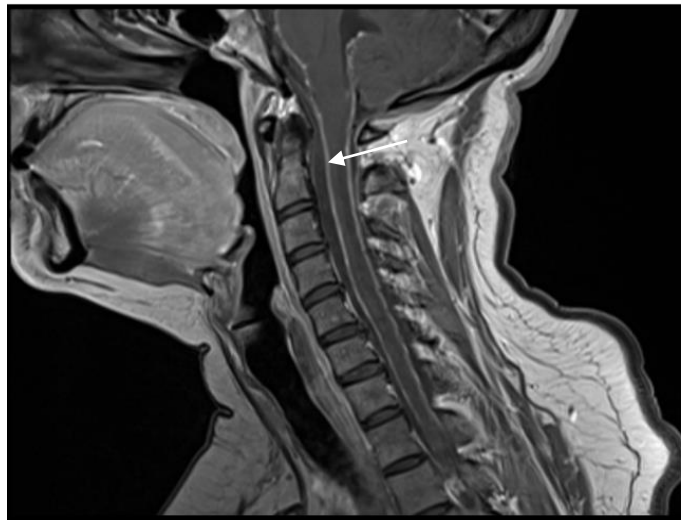


Рисунок 20 - МРТ шейного отдела позвоночника с контрастным усилением. Пациентка У., 36 лет (стрелкой утолщение и накопление контрастного вещества мозговыми оболочками)

Клинический диагноз:

Основной: Транстиретиновый амилоидоз с поражением центральной (центральный нижний парапарез, рефлекторный пирамидный синдром) и периферической соматической (невропатия VIII ч.н. справа, тонковолоконная невропатия, синдром запястного канала справа) и автономной нервной системы (нарушение моторики ЖКТ, нейрогенный мочевого пузыря, нарушение дефекации), почек (ХБП 3 ст.). Мутация в гетерозиготном состоянии Ala45Thr.

Сопутствующий: Мигрень с аурой. Синусовая тахикардия. Аутоиммунный тиреоидит, медикаментозная компенсация. Железодефицитная анемия. Генетически детерминированная тромбофилия. Дислипидемия.

Особенностью данного случая является лептоменигеальный фенотип заболевания, характерный для мутации Ala45Thr. Принимая во внимание молодой возраст пациентки, признаки поражения ЦНС, обсуждался также дифференциальный диагноз с демиелинизирующим заболеванием. Проводилось МРТ головного, шейного, грудного отделов позвоночника, однако характерных очаговых нарушений с диссеминацией во времени и пространстве получено не было. Выявленные у пациентки центральный тетрапарез, нарушение слуха по типу нейросенсорной тугоухости справа, эпизоды системного головокружения обусловлены отложением амилоида в мозговых оболочках головного и спинного мозга, а также в стенках мелких кортикальных оболочечных сосудов. Имеющийся цефалгический синдром рассматривался в рамках комплексной первичной головной боли (головной боли напряжения и мигрени без ауры), учитывая дебют заболевания в детском возрасте данные наследственного анамнеза (у матери в анамнезе аналогичные головные боли), хотя в данном случае возможно обсуждать присоединение вторичного цефалгического синдрома, учитывая усиление интенсивности и частоты головной боли с течением времени. При клиническом неврологическом осмотре обращало внимание наличие полиневропатического синдрома в нижних конечностях, который не подтвердился данными ЭНМГ-исследования. В тоже время КСТ выявило вовлечение в патологический процесс тонких волокон как верхних, так и нижних конечностей. При ЛКМР обращала внимание выраженная извитость нервных волокон роговицы, что также подтверждало наличие поражения тонких нервных волокон конечностей.

Клинический пример 3

Пациент Ф., 42 лет, поступил в стационар с жалобами на образования в области век, преддверия носа, наружных слуховых проходов, слизистой полости рта, ладоней, перианальной области, боли в грудном отделе позвоночника. Сопутствующие заболевания: Мочекаменная болезнь. Полипоз желчного пузыря. Гемангиома Th10. Дислипидемия. Аллергический анамнез не отягощен. Семейное

положение: женат, имеет 2 детей. Наследственный анамнез: не отягощен по неврологическим заболеваниям. Образование – среднее специальное, по профессии прораб.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые кожные образования появились в феврале 2016 году в области наружных слуховых проходов. Для уточнения диагноза проводилось гистологическое исследование кожи, обсуждался фибропапилломатоз тканей области наружного слухового прохода. В последующем аналогичные изменения появились в области век, в связи с чем в июле 2016 году пациенту была проведена операция – радиохирургическое удаление образований век обоих глаз, выставлен диагноз «новообразование кожи век, слизисто-кожный синдром Фукса-Шреха, хронический блефароконъюнктивит обоих глаз». В 2017 году фиброматозные изменения появились в области ладоней, слизистой полости рта, в перианальной области. Пациент обратился к колопроктологу в связи с жалобами на наличие примеси крови в кале. В октябре 2018 году выполнена биопсия полипов перианальной области, где выявлено отложение амилоида. В феврале 2019 году выполнено диагностическое определение типа амилоидоза, подтвержден AL- тип амилоидоза. По данным иммунохимического анализа в сыворотки крови выявлен парапротеин - G-лямбда. В 2019 году начата химиотерапия по трёхкомпонентной схеме (бортезомиб-ЦФА-дексаметазон).

При оценке соматического статуса: кожные покровы бледные, обращают внимание фиброматозные изменения кожи век, в области преддверия носа, наружных слуховых проходов, ладоней (Рисунки 21, 22, 23). Язык влажный, обложен белым налетом, увеличен в размере, отпечатки зубов, многочисленные разрастания на боковых поверхностях языка. Рост 174 см, вес 73 кг, ИМТ=24. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны. Тоны сердца приглушены. АД в положении сидя 110/70 мм рт. ст. В легких дыхание ослаблено, везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 17 в мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Тазовые нарушения отсутствуют.



Рисунок 21 - Отложение амилоида в области век, пациент Ф., 42 года



Рисунок 22 - Отложение амилоида в кожных покровах ладоней, пациент Ф., 42 года. (стрелкой обозначены множественные белесоватые уплотнения в коже)



Рисунок 23 - Отложение амилоида в слизистой полости рта, в преддверии носа. Пациент Ф., 42 года. (стрелками обозначено отложения амилоида в области преддверия носа, на боковой поверхности языка, следы отпечатков зубов)

Неврологический статус: сознание ясное. Черепные нервы – без патологии. Сила в проксимальных отделах рук – 5 баллов, в дистальных – 5 баллов. Сила в проксимальных отделах ног – 5 баллов, дистальных – 5 баллов. Сухожильные рефлексы с рук живые, симметричные. Коленные и ахилловы рефлексы живые, симметричные. Динамические координаторные пробы (пальце-носовая, пяточно-коленная) выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Проба Ромберга отрицательная. Самостоятельная ходьба не ограничена. Поверхностная болевая и глубокая чувствительность (мышечно-суставное чувство, вибрационная) при исследовании верхних и нижних конечностей не изменена. Положительный симптом Тинеля в области кубитальных каналов с обеих сторон.

Пациенту проведена ортостатическая проба (Таблица 20). Ортостатическая проба – отрицательная.

Таблица 20 - Результаты ортостатической пробы, пациент Ф., 42 года

	Артериальное давление мм рт. ст.	Частота сердечных сокращений, ударов в мин.
В положении лежа	105/74	66
В положении стоя, 1 минута	107/77	86
В положении стоя, 3 минута	110/80	90
В положении стоя, 5 минута	110/80	80
В положении стоя, 10 минута	110/70	70

Таким образом, ведущим клиническим неврологическим синдромом является двусторонний синдром кубитального канала. Дисфункции автономной нервной системы не выявлено.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови и общий анализ мочи без особенностей. При проведении

электрофореза белков сыворотки крови выявлен парапротеин в зоне гамма-фракции 4,3%. В биохимическом анализе крови в остальном без особенностей.

Проведенные инструментальные обследования:

ЭНМГ от 15.05.2019: при исследовании срединных нервов выявляется двустороннее поражение моторных и сенсорных волокон в области запястий (карпальные каналы с двух сторон) с признаками преимущественного вовлечения в патологический процесс миелиновых оболочек. При исследовании локтевых нервов выявляется двустороннее поражение моторных и сенсорных волокон в области локтевых суставов (кубитальные каналы с двух сторон) с признаками преимущественного вовлечения в патологический процесс миелиновых оболочек. При исследовании нервов нижних конечностей проводимость в проксимальных и дистальных отделах моторных волокон, проводимость по быстропроводящим сенсорным волокнам, параметры амплитуд моторных и сенсорных ответов в пределах нормы (Таблица 21).

Таблица 21 - Результаты ЭНМГ, пациент Ф., 42 года

Показатели	справа	слева
Моторные волокна		
Срединный нерв		
Амплитуда М-ответа, мВ	6,6	4,9
РЛ, мс	3,4	2,9
СРВк, м/с	40,0	56,0
СРВ, м/с	51,0	58,0
Локтевой нерв		
Амплитуда М-ответа	9,1	10,5
РЛ, мс	1,5 мс	1,5

Продолжение Таблицы 21

СРВк, м/с	45,0	46
СРВ, м/с	58,0	56,0
Сенсорные волокна		
Срединный нерв		
Амплитуда S-ответа, мкВ	22,0	20,0
СРВ, м/с	45,0	47,0
Локтевой нерв		
Амплитуда S-ответа, мкВ	20,0	15,0
СРВк, м/с	40,0	48,0

КСТ от 20.05.2019: по данным проведенного обследования, выявлено повышение порогов температурной тепловой чувствительности в области возвышения большого пальца тенара слева, что может свидетельствовать о диффузном вовлечении в патологический процесс тонких волокон нервов верхних конечностей (Таблица 22).

Таблица 22 - Результаты КСТ, пациент Ф., 42 года

Область исследования	Порог холодовой чувствительности (CDT), °С		Порог тепловой чувствительности (WDT), °С	
	Порог пациента	Референсные значения Min-Max (для лиц от 40 до 49 лет)	Порог пациента	Референсные значения Min-Max (для лиц от 40 до 49 лет)
Тыл левой стопы медиально (L5)	28,7	29,3-32,9	35,7	32,4-43,6

Продолжение Таблицы 22

Тыл левой стопы латерально (S1)	28,6	29,3-32,9	39,5	32,4-43,6
Возвышение большого пальца кисти слева (C6)	29,5	28,6-31,9	35,4	32,3-34,9

Пациенту проводилась ЛКМР для оценки состояния НВР. При оценке НВР обращала их извитость, многочисленные ответвления от основных стволов (Рисунок 24).

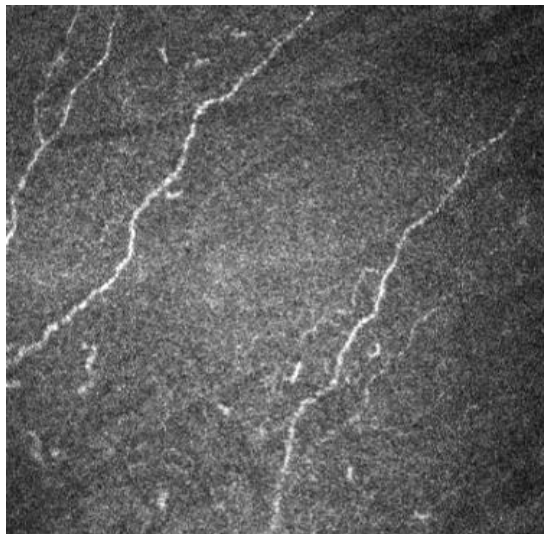


Рисунок 24 - Снимок тонких нервов роговицы, полученный с помощью ЛКМР, пациент Ф., 42 года

Клинический диагноз:

Основной: Первичный AL-амилоидоз с преимущественным поражением почек, кожи с локализацией в области век, преддверии носа, наружных слуховых проходов, перианальной области, слизистой полости рта, периферической

соматической нервной системы (синдром кубитального, запястного канала с обеих сторон), леченный ПХТ по схеме (Бортезомиб-ЦФА-Дексаметазон).

Сопутствующий: Мочекаменная болезнь. Полипоз желчного пузыря. Гемангиома Th10. Дислипидемия.

Особенностью приведенного случая является дебют заболевания с поражения кожных покровов. Предъявляемые пациентом жалобы на боли в грудном отделе позвоночника рассматривались в рамках мышечно-тонического синдрома паравerteбральных мышц. При клиническом неврологическом осмотре был выявлен синдром кубитального канала с обеих сторон, в то время как при ЭНМГ исследовании зафиксировано двустороннее поражение моторных и сенсорных волокон срединного нерва и локтевого нерва в области запястий и кубитальных каналов соответственно. Результаты КСТ сопоставимы с данными ЭНМГ, где повышение температурных порогов было обнаружено только в верхних конечностях. Признаки автономной дисфункции у пациента отсутствовали.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ

Системный амилоидоз остается актуальной проблемой для врачей многих специальностей, в том числе для неврологов, учитывая, что поражение ПНС в рамках системного амилоидоза является далеко не редкостью.

Несмотря на то, что в отечественной литературе с каждым годом увеличивается количество статей по проблеме системного амилоидоза, до сих пор отсутствуют оригинальные исследования с анализом полиморфизма клинических проявлений и оценкой информативности инструментальных методов обследования. Целью данной диссертационной работы является совершенствование диагностики поражения периферической нервной системы при первичном AL- и наследственном TTR-амилоидозе.

Для выполнения поставленных задач было обследовано 34 пациента с системным амилоидозом (16 пациентов с первичным AL- и 18 пациентов с наследственным TTR-амилоидозом), подтвержденным морфологическими и генетическими методами. Полученные результаты сравнивались с группой контроля, которая была сопоставима по полу и возрасту.

Анализ структуры жалоб как в дебюте заболевания, так и на момент исследования, показал, что в группе TTR-амилоидоза нарушения со стороны ПНС выявлялись достоверно чаще, чем при AL-амилоидозе: в дебюте заболевания - у 14 пациентов (77,8%) из 18 при TTR-амилоидозе и у 2 (12,5%) из 16 при AL-амилоидозе ($p < 0,05$); на момент исследования - у 8 (50%) пациентов с AL-амилоидозом и у 17 (95%) с TTR-амилоидозом ($p < 0,05$). С течением времени в группе AL-амилоидоза жалобы выявлялись уже у половины пациентов, что говорит о более позднем вовлечении ПНС в патологический процесс, чем при TTR-амилоидозе. Возможно, это связано с особенностями белка-предшественника амилоида, который избирательно поражает ту или иную систему.

При клиническом неврологическом осмотре наиболее частыми проявлениями периферической невропатии в группе пациентов с AL-амилоидозом были полиневропатический синдром, проявлявшийся только

чувствительными нарушениями в основном в нижних конечностях (25%) и туннельная невропатия (25%), в группе TTR-амилоидоза - сочетание туннельной невропатии и полиневропатии (56%), причем полиневропатия у большинства пациентов сопровождалась как моторным, так и сенсорным дефектом в верхних и нижних конечностях. Туннельная невропатия была с одинаковой частотой представлена двусторонним синдромом запястного и кубитального каналов. Для оценки тяжести клинических проявлений невропатии применялась шкала NIS. Показатели данной шкалы были достоверно выше в группе пациентов с TTR-амилоидозом по сравнению с группой AL-амилоидоза ($p < 0,05$), однако, отмечалась выраженная вариабельность ее значений в первой группе. Вероятно, такая вариабельность связана с наличием у пациентов разных мутаций гена транстиретина и действием генов-модификаторов, обуславливающих различный фенотип и течение болезни. Необходимо отметить, что использованная шкала NIS более чувствительна при оценке тяжести дистальной симметричной полиневропатии. Низкие показатели тяжести невропатии в группе с AL-амилоидозом объяснялись не только отсутствием у части пациентов клинических симптомов полиневропатии, но и наличием других клинических форм поражения периферической нервной системы - туннельной невропатии и автономных нарушений, не учитываемых шкалой NIS. При оценке связи между тяжестью невропатии и продолжительностью заболевания в обеих группах, достоверной корреляции обнаружено не было, что может объясняться неполной информативностью шкалы NIS при оценке поражения ПНС, особенностью отложения амилоидных масс при системном амилоидозе в тех или иных органах и системах, а также различным ответом пациентов на консервативное лечение.

Автономная дисфункция встречались достоверно чаще в группе пациентов с TTR-амилоидозом (94,4% в группе TTR-амилоидоза и 37,5% в группе AL-амилоидоза, $p < 0,05$). В группе пациентов с AL-амилоидозом нарушения были представлены в виде ортостаза без обморочных состояний, эпизодическими нарушениями моторики ЖКТ и трофическими изменениями кожных покровов. У пациентов с TTR-амилоидозом нарушения были более выраженными и включали

предобморочные и обморочные состояния на фоне выраженного снижения АД, нарушения стула (чередование диареи и обстипации), эректильную дисфункцию у мужчин, нарушение потоотделения, тазовые нарушения (императивные позывы, задержка мочеиспускания, недержание кала), а также трофические нарушения кожных покровов с наличием безболевого ожога, многочисленных медленно заживающих ссадин. Таким образом, поражение соматической ПНС в сочетании с дисфункцией автономной нервной системы более характерно для наследственного TTR-амилоидоза [10].

У пациентов также оценивался характер болевого синдрома. Для выявления нейропатического компонента боли использовался краткий опросник DN4. В случае AL-амилоидоза нейропатическая боль была выявлена только в 1 случае (6%), а при TTR-амилоидозе – у 15 пациентов (83%), что в совокупности с жалобами и клиническими данными свидетельствует в пользу выраженного поражения нервных волокон конечностей, в том числе немиелинизированных C-волокон, входящих в состав постганглионарных волокон автономной нервной системы. Учитывая, что у большинства пациентов с TTR-амилоидозом в дебюте заболевания среди жалоб было чувство «онемения и жжения» в ногах, очевидно, что первыми в процесс вовлекаются наиболее уязвимые тонкие (слабо- и немиелинизированные) нервные волокна нижних конечностей.

Для подтверждения поражения ПНС пациентам проводились нейрофизиологические исследования. Информативным методом оценки функционального состояния нервов конечностей является стимуляционная ЭНМГ, которая была выполнена 14 пациентам с TTR-амилоидозом и 15 пациентам с AL-амилоидозом. Анализ результатов стимуляционной ЭНМГ показал, что изменения функционального состояния нервных волокон имеются у всех больных с системным амилоидозом независимо от наличия неврологической симптоматики при клиническом осмотре. В группе TTR-амилоидоза у 7 пациентов (50%) зафиксировано поражение нервов на протяжении в сочетании с туннельной невропатией; у 4 (28,6%) – поражение нервов на протяжении, у 3 (21,4%) – туннельная невропатия. Туннельная невропатия была выявлена всего у

10 пациентов (71%) с TTR-амилоидозом и была одинаково представлена синдромом запястного и кубитального каналов. Среди 11 пациентов, у которых была диагностирована полиневропатия, в 10 случаях страдали как моторные, так и сенсорные волокна, в 1 случае – только сенсорные. В группе AL-амилоидоза характер нарушений ПНС при ЭНМГ-обследовании отличался от таковых при клиническом неврологическом осмотре: изменения были выявлены у всех пациентов. При анализе ЭНМГ-показателей в 10 случаях (66,7%) выявлена полиневропатия нижних конечностей в сочетании с туннельной невропатией, в 1 случае (6,7%) – полиневропатия нижних конечностей, в 4 случаях (26,7%) – туннельная невропатия. Среди 11 пациентов с диагностированной полиневропатией, у 8 были вовлечены как сенсорные, так и моторные волокна, в 3 – только сенсорные. При анализе поражения нервов в зоне анатомически узких каналов, в 87% случаев были выявлены изменения на уровне кубитального канала, в 53% - на уровне запястного канала.

Таким образом, ЭНМГ позволяет объективизировать поражение толстых хорошомиелинизированных нервных волокон, в том числе на субклинической стадии, а также определить патогенетический механизм поражения ПНС. Так, для TTR-амилоидоза характерен первично аксональный тип поражения как сенсорных, так и моторных нервных волокон конечностей с их вторичной демиелинизацией; для группы AL-амилоидоза - аксональный тип поражения моторных и сенсорных волокон, причем наиболее выраженные изменения фиксировались при исследовании нижних конечностей, что согласовывалось с данными зарубежных авторов. В обеих группах наиболее частым вариантом поражения ПНС явилось сочетание полиневропатии и туннельной невропатии. По данным литературы, частота встречаемости полиневропатии при AL-амилоидозе варьировала, по разным источникам, от 15 до 35%, в случае туннельной невропатии - до 25% с поражением срединного нерва в запястном канале [28,136]. При TTR-амилоидозе характер поражения ПНС зависит от типа амилоидогенной мутации. Полиневропатия является основным симптомом в клинической картине при мутации гена транстиретина Val50Met. Несоответствие некоторых наших

результатов с литературными источниками, возможно, связано с преобладанием пациентов более пожилого возраста и использованными диагностическими методами, позволившим объективизировать поражение периферических нервов на субклинической стадии.

Для оценки функционального состояния тонких нервных волокон конечностей использовалось КСТ – один из неинвазивных и безопасных методов, определяющий пороги температурной чувствительности. Отличия пороговых значений от референсных были выявлены у всех пациентов с системным амилоидозом. При сравнении групп TTR-, AL-амилоидоза и группы контроля получены достоверные отличия показателей с верхних и нижних конечностей. При сравнении группы AL-амилоидоза и группы контроля статистически значимые отличия получены только для порогов с нижних конечностей, что сопоставимо с результатами ЭНМГ. Также при обследовании 2 пациентов при КСТ фиксировалось повышение температурных порогов на уровне L5 или S1, при этом отсутствовали изменения при ЭНМГ, что указывает на первоначальное вовлечение в патологический процесс слабо- и немиелинизированных тонких нервов конечностей. Пороговые значения с верхних конечностей были сопоставимы с группой контроля и незначительно выходили за рамки референсных значений, что объясняется поражением нервов верхних конечностей локально, в области анатомически узких каналов, а также исследованием только на одном уровне - С6, который не учитывает поражение локтевого нерва. Как и в случае оценки по шкале NIS, обращала внимание выраженная вариабельность значений температурных порогов на всех уровнях у пациентов с наследственным амилоидозом, а также значений температурных порогов в нижних конечностях в группе AL-амилоидоза.

Таким образом, количественное сенсорное тестирование объективизировало поражение тонких нервных волокон в группе пациентов с системным амилоидозом. Были получены статистически значимые отличия в исследуемых группах, причем наиболее выраженные изменения фиксировались у пациентов с TTR-амилоидозом. Во время проведения КСТ обращало внимание наличие жалоб

у пациентов на неприятные ощущения в виде «жжения», «покалывания», «стреляющие боли», как правило, в нижних конечностях, которые распространялись на зоны, где отсутствовало воздействие датчика, а также сохранение боли после окончания обследования. Представленные жалобы фиксировались у всех пациентов с нейропатическим болевым синдромом. Учитывая появление боли в ответ на неболевой раздражитель, вторичную гипералгезию, сохранение боли после устранения раздражителя, возможно обсуждать наличие центральной сенситизации в этой группе больных [14]. В результате выраженного поражения периферических нервных волокон, вероятно, повышается возбудимость нейронов ЦНС (задние рога спинного мозга, зрительный бугор), что является причиной аномального ответа при воздействии раздражителя [14]. Также у пациентов с нейропатической болью в процессе исследования были зафиксированы трудности с определением температуры датчика (нагрева). Данный феномен можно объяснить несколькими причинами: поверхностным расположением и количественным преобладанием холодových рецепторов в коже, а также морфологическими особенностями нервных волокон, отходящих от рецепторов. Ощущение прохлады обеспечивается преимущественно тонкими миелинизированными А-дельта-волокнами, а тепловые рецепторы в основном иннервируются немиелинизированными волокнами, которые являются наиболее уязвимыми и первыми вовлекаются в патологический процесс, что объясняло затруднения в определении нагрева [16].

К относительно новым методикам, подтверждающим патологию тонких нервных волокон, относится ЛКМР и оценка плотности интраэпидермальных волокон [33,106,128]. ЛКМР является неинвазивной и быстрой методикой оценки состояния НВР, в том числе их качественных изменений. При анализе полученных снимков у 21 пациента (9 пациентов с AL-амилоидозом, 12 пациентов с TTR-амилоидозом), изменения структуры НВР были выявлены у всех больных независимо от типа амилоидоза и наличия клинических проявлений поражения ПНС: повышенная извитость, многочисленные ответвления от основных стволов, четкообразность нервных волокон, уменьшение их количества

[1]. Особенностью данной работы в отличие от зарубежных авторов является использование авторской методики с расчетом коэффициентов анизотропии и симметричности, которые позволяют минимизировать погрешности, возникающие в процессе выбора точки получения конфокального изображения в пределах роговицы. Коэффициент анизотропии отражал наличие общего направления нервов на конфокальном снимке: чем больше извитость НВР, тем меньше значение коэффициента анизотропии, а значение коэффициента симметричности увеличивается [1,2,21]. Анализ результатов показал, что медиана значений коэффициента анизотропии в группе TTR-амилоидоза была наименьшей, однако, достоверных различий в приведенных группах обнаружено не было. Значения коэффициента симметричности были сопоставимы в группах пациентов. Аналогичные исследования проводились зарубежными авторами в отношении пациентов с TTR-амилоидозом, однако расчет производился с другими количественными показателями (длина и плотность НВР), которые были достоверны ниже по сравнению с группой контроля. В отношении AL-амилоидоза данные исследования не проводились, в литературе представлен лишь единичный клинический случай с применением ЛКМР у пациента AL-амилоидозом, ассоциированным с множественной миеломой [137].

В нашей работе делался акцент также на выявление связи между состоянием НВР и степенью поражения нервных волокон конечностей. В литературе встречаются подобные работы в отношении пациентов с диабетической полиневропатией, наследственным TTR-амилоидозом [34,105]. Выявлено наличие достоверной связи между результатами ЛКМР, тяжестью невропатии, а также показателями ЭНМГ, плотностью интраэпидермальных волокон.

При исследовании связи КΔL с тяжестью невропатических нарушений по шкале NIS в группе TTR-амилоидоза, установлено, что значение КΔL достоверно коррелировало с тяжестью невропатии: тем выше балл по шкале NIS, тем меньшее значение принимал коэффициент анизотропии ($r_s = -0,71$; $p = 0,009$). В группе AL-амилоидоза достоверной связи между коэффициентом анизотропии и

тяжестью невропатии по шкале NIS получено не было ($r_s = -0,3$). Для оценки взаимосвязи между поражением НВР и состоянием тонких нервных волокон конечностей, проводился корреляционный анализ показателей КДЛ и результатов КСТ, а именно значений порогов температурной чувствительности на уровнях L5 и S1, в виду большего вовлечения волокон нижних конечностей в обеих группах. Достоверная связь была выявлена только в группе TTR-амилоидоза: чем меньше значение принимал КДЛ, тем большее значение имел порог тепловой чувствительности на уровне L5 ($r_s = -0,67$, $p < 0,02$), что согласуется с шкалой NIS.

Таким образом, ЛКМР, несмотря на отсутствие достоверных отличий между коэффициентами анизотропии и симметричности с группой контроля, является информативным методом оценки состояния НВР для пациентов с первичным AL и наследственным TTR-амилоидозом. В группе с TTR-амилоидозом наблюдалось снижение коэффициента анизотропии с увеличением значений шкалы NIS и величиной отклонения температурных порогов от референсных значений при КСТ, отражающих тяжесть тонковолоконной невропатии, что свидетельствует в пользу прогрессирующего поражения НВР при данном типе амилоидоза. В случае AL-амилоидоза взаимосвязь между результатами ЛКМР, КСТ и оценкой тяжести невропатии по шкале NIS не получена. Необходимы дальнейшие исследования по применению ЛКМР у данной группы пациентов, учитывая возрастной состав и небольшую выборку в нашей работе.

В качестве дополнительного метода обследования, позволяющего оценить состояние нервов, использовалась биопсия кожного лоскута с тыльной поверхности стопы с последующим окрашиванием на амилоид Конго красным или Сириусом красным, подсчетом PGP9.5-позитивных нервных волокон и их плотности в эпидермисе [80,106]. Расчет производился для основной группы, включающей пациентов с системным AL- и TTR-амилоидозом (4 пациента с AL-амилоидозом и 5 пациентов с TTR-амилоидозом). Место взятия биоптата было определено нами неслучайно: оно соответствовало уровню обследования при КСТ (тыльная сторона стопы L5), что делало логичным сравнение степени нарушения температурной чувствительности с плотностью интраэпидермальных нервных

волокон. Несмотря на отсутствие достоверных отличий с группой контроля ($p=0,087$), медиана плотности интраэпидермальных нервных волокон была ниже в группе пациентов с системным амилоидозом. При исследовании микропрепаратов на наличие характерных для амилоида конго-позитивных структур с помощью окраски Конго красным или Сириусом красным, ни в одном из представленных случаев амилоид не был выявлен, что объясняется диффузным отложением амилоидных масс. Таким образом, биопсия кожного лоскута является инвазивной и при этом неинформативной для морфологической верификации диагноза системного амилоидоза.

Сопоставление морфологического метода с КСТ выявило достоверную взаимосвязь между плотностью интраэпидермальных волокон и порогами холодовой и тепловой чувствительности. Значение плотности было достоверно выше у пациентов с показателями температурной чувствительности, приближенными к референсным значениям (для холодových порогов $r_s=0,8$, $p=0,004$; для тепловых порогов $r_s= -0,7$, $p=0,007$). Ранее проведенные исследования показали информативность оценки плотности интраэпидермальных волокон как у пациентов с TTR-амилоидозом, так и AL-амилоидозом, а также корреляцию между результатами КСТ и плотностью интраэпидермальных нервных волокон. Однако, следует отметить, что зона взятия биоптата в нашем исследовании отличалась от зарубежных, где проводилось взятие кожного лоскута на 10 см выше латеральной лодыжки, либо одновременно в проксимальном (на 20 см ниже передней подвздошной ости) и дистальном отделах нижней конечности [102,103].

Принимая во внимание собственные данные и результаты других исследований, можно сделать вывод о необходимости проведения инструментальных методов обследования пациентам с системным амилоидозом, направленных на объективизацию поражения как толстых, так и тонких нервных волокон. Наиболее характерным типом поражения соматической ПНС в обеих группах является сочетание полиневропатического синдрома с туннельной невропатией. Для группы TTR-амилоидоза характерна аксонально-

демиелинизирующая сенсорно-моторная полиневропатия, для AL-амилоидоза – аксональная сенсорно-моторная полиневропатия. Дисфункция автономной нервной системы, проявляющаяся ортостатической гипотензией, нарушением моторики ЖКТ, гипогидрозом, эректильной дисфункцией, более характерна для TTR-амилоидоза. ЛКМР информативна в отношении диагностики поражения тонких нервных волокон в группе TTR-амилоидоза. В случае AL-амилоидоза требуются дальнейшие исследования по изучению данного вопроса. Биопсия кожного лоскута неинформативна для морфологической верификации диагноза системного амилоидоза. При иммуногистохимическом исследовании биоптата кожи выявлено снижение плотности интраэпидермальных нервных волокон у пациентов с TTR- и AL-амилоидозом.

ВЫВОДЫ

1. При первичном AL- и наследственном TTR-амилоидозе отмечаются сходные проявления поражения периферической соматической нервной системы в виде сочетания симметричной преимущественно дистальной полиневропатии и туннельной невропатии. Автономная невропатия встречалась чаще у пациентов с TTR-амилоидозом. В целом, поражение соматической и автономной нервной системы было более выраженным в группе TTR-амилоидоза по сравнению с группой AL-амилоидоза.
2. При TTR-амилоидозе достоверно чаще по сравнению с AL-амилоидозом отмечается невропатический характер боли вследствие выраженной дисфункции периферических отделов соматосенсорной системы с последующей центральной сенситизацией.
3. ЭНМГ позволяет объективизировать поражение соматической ПНС, в том числе на субклинической стадии. В качестве ведущего патогенетического механизма поражения ПНС при системном амилоидозе следует рассматривать аксонопатию. КСТ является информативным методом при определении поражения слабомиелинизированных волокон нервов конечностей, ответственных за тепловую и холодовую температурную чувствительность у пациентов с системным амилоидозом.
4. Метод ЛКМР позволяет визуализировать нарушение хода и структуры НВР у пациентов с системным амилоидозом независимо от его типа. У пациентов с наследственным TTR-амилоидозом установлено наличие связи состояния НВР и тонких волокон нервов конечностей.
5. Исследование плотности интраэпидермальных нервных волокон указывало на их снижение у пациентов с системным амилоидозом. Биопсия кожного лоскута неинформативна в отношении морфологической верификации диагноза системного амилоидоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В диссертационной работе установлено, что выраженность клинических проявлений со стороны периферической нервной системы обусловлена характером отложения амилоида, а для наследственного амилоидоза также и типом мутации гена транстиретина.

Показана информативность электронейромиографии (ЭНМГ) и количественного сенсорного тестирования (КСТ) в объективизации поражения толстых и тонких нервных волокон у пациентов с первичным AL- и наследственным транстиретиновым амилоидозом. Установлено, что лазерная конфокальная микроскопия нервов роговицы (ЛКМР) является информативным неинвазивным методом оценки состояния нервов роговицы у пациентов с наследственным транстиретиновым амилоидозом, коррелирующим с состоянием тонких волокон нервов конечностей.

Методика исследования биоптата кожи информативна для оценки состояния интраэпидермальных нервных волокон, несмотря на значительную вариабельность данного показателя, в то же время указанный метод инвазивен и малоинформативен в отношении обнаружения отложений амилоида.

Использованные нейрофизиологические методы чувствительны, но нозологически неспецифичны. Необходимо генетическое обследование при подозрении на наследственный транстиретиновый амилоидоз, а также типирование амилоида в тканях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

А - амплитуда

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

БДН – болезнь двигательного нейрона

ВКСП – вызванный кожный симпатический потенциал

ГКС - глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КСТ – количественное сенсорное тестирование

КТС – карпальный туннельный синдром

КФК - креатинфосфокиназа

ЛКМР – лазерная конфокальная микроскопия роговицы

М-ответ - моторный ответ

МР-нейрография – магнитно-резонансная нейрография

НВР – нервные волокна роговицы

ОГ – ортостатическая гипотензия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПДЕ – потенциал двигательной единицы

ПНС – периферическая нервная система

РЛ - резидуальная латенция

СРВ - скорость распространения возбуждения

СРВк - скорость распространения возбуждения в анатомически узком канале

СРК – синдром раздраженного кишечника

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКС - электрокардиостимулятор

ЭМГ - электромиография

ЭНМГ – электронейромиография

DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) - диагностический опросник нейропатической боли

siRNA – антисмысловая рибонуклеиновая кислота

Ksym - коэффициент симметричности

KΔL - коэффициент анизотропии

NIS (Neuropathy Impairment Score) - шкала невропатических нарушений

S-ответ – сенсорный ответ

TTR – транстиретиновый амилоидоз

AL - тип амилоидоза, белком-предшественником которого являются легкие цепи иммуноглобулинов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов С. Э., Сурнина, З. В., Зиновьева, О. Е. и др. Состояние нервных волокон роговицы при системном амилоидозе //Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137. – №. 5-2. – С. 231-237.
2. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С. и др. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете// Вестник офтальмологии. - 2015. - 131(4) – С. 5-14.
3. Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстиретиновый амилоидоз // Нервно-мышечные болезни. - 2019. - №4. - С. 12-25.
4. Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я. и др. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика// Эффективная фармакотерапия. - 2020. – Т. 16. – С. 68–76.
5. Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе // РКЖ. - 2017. - №2 (142) – С. 68-79.
6. Виноградова О. М. Первичный и генетический варианты амилоидоза //М.: Медицина. – 1980. – 224с.
7. Вьюнова Т.В., Медведева Е.В., Андреева Л.А. и др. Возможная роль транстиретина в биологическом механизме пептидной нейропротекции //Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2016. – Т. 34. – № 3. – С. 104-109.
8. Захарова Е. В., Хрыкина, А. В., Проскурнева, Е. П. и др. Случай первичного амилоидоза: трудности диагностики и лечения //Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 1. – С. 54-61.
9. Зиновьева О. Е., Сафиулина Э.И., Щеглова Н.С. и др. Наследственный транстиретиновый амилоидоз: новая выявленная амилоидогенная мутация//Эффективная фармакотерапия. - 2019. - 15(14). – С. 12-17.
10. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И., Щеглова Н.С. и др. Вопросы диагностики

периферической амилоидной невропатии// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - № 5. - С. 56-61.

11. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И., Щеглова Н.С. и др. Клинические и нейрофизиологические проявления поражения периферической нервной системы при наследственном транстиретиновом амилоидозе // Нервные болезни. - 2020. - №2. - С. 42-47.

12. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Транстиретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения// Manage pain. – 2017. – Т.4. – С.12-15.

13. Ковальчук М. О., Строков И. А. Семейная амилоидная полинейропатия TTR Cys 114 у монозиготных братьев-близнецов (клинический случай) //Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 54-61.

14. Лихачев С.А., Усова Н.Н., Савостин А.П. и др. Синдром центральной сенситизации. //Медицинские новости - 2018. - 1 (280). – С. 19-23.

15. Лысенко Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза //Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29. – №. 1. – С. 13-24.

16. Медведев А.А., Соколова Л.В. Особенности и механизмы температурной чувствительности (обзор)// Журнал медико-биологических исследований. - 2019. - 7 (1). – С. 92-105.

17. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Тафамидис в лечении транстиретинового амилоидоза сердца// Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – Т. 31 - № 2. – С. 44-50.

18. Наумова Е.С., Никитин С.С., Адян Т.А. и др. Клинический случай транстиретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной // Нервно-мышечные болезни. - 2018. - №1. - С. 46-52.

19. Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстиретинового амилоидоза с полинейропатией//Нервно-мышечные болезни. - 2021. – Т.11 (3) – С. 12-36.

20. Никитина Е. Н., Воробьева О. А. Семейный транстиретиновый амилоидоз:

мини-обзор и описание трех случаев среди членов одной семьи// Нефрология и диализ. – 2018. - 20(3) – С. 312-323.

21. Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений//Медицинская техника. – 2015. - 3(291) – С. 23-25.

22. Рамеев В.В. Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза: дис. – Сеченовский Университет, 2021.

23. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения //Эффективная фармакотерапия. – 2012. – №. 44. – С. 6-15.

24. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения //Клиницист. – 2006. – №. 4 – С. 35-41.

25. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов В.В. и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – №. 3 – С. 349-358.

26. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога // Архив внутренней медицины. - 2020. - №6 (56). – С. 430-457.

27. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и собственные наблюдения// Клиническая онкогематология. - 2009. - №1. - С. 47-55.

28. Сафиулина Э.И., Зиновьева О.Е., Рамеев В.В. и др. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. - 10(3). – С. 12–18.

29. Стрельников А.А., Обрезан А.Г., Косарев М. М. Особенности клинического течения амилоидоза: случай из практики //Медицина. XXI век. – 2008. – №. 13. – С. 63-70.

30. Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Кисина А. А. и др. Современные методы лечения AL - амилоидоза: обзор литературы и собственные данные //Клиническая

онкогематология. - 2013. - № 3. - С. 303-311.

31. Супонева Н. А., Белова Н.В., Зайцева Н.И. и др. Невропатия тонких волокон //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11. – №. 1. – С. 73-79.

32. Супонева Н.А., Ризванова А.С., Белова Н.В. Современные представления о лечении пациентов с транстиретиновой семейной амилоидной полиневропатией// Нервные болезни. – 2019. - № 2. – С. 18–24.

33. Сурнина З. В. Состояние нервных волокон роговицы при сахарном диабете по данным световой и лазерной конфокальной микроскопии: дис. – Науч.-исслед. ин-т глаз. болезней, 2015.

34. Фокина А.С. Влияние компенсации углеводного обмена и антигипоксанта на течение нейропатии и микроциркуляцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. – дис. Сеченовский Университет, 2021.

35. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е. Амилоидоз //Нефрология. – 1998. – Т. 2. – №. 2. – С. 30-42.

36. Abdullahi H. A. Studies of an unusual transthyretin protein (TTR GLU51_SER52DUP) associated with familial amyloidosis: Boston University, 2017.

37. Abraham R. S. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL) //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2003. – V. 101. – №. 10. – P. 3801-3807.

38. Adams D., Suhr O.B., Hund, E. at all. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy //Current opinion in neurology. – 2016. – V. 29. – №. Suppl 1. – P. S14.

39. Adams D., Lozeron, P., Theaudin, M. at all. Varied patterns of inaugural light-chain (AL) amyloid polyneuropathy: a monocentric study of 24 patients //Amyloid. – 2011. – V. 18. – №. sup1. – P. 98-100.

40. Adams D., Slama M. Hereditary transthyretin amyloidosis: current treatment //Current Opinion in Neurology. – 2020. – V. 33. – №. 5. – P. 553-561.

41. Alves-Ferreira M., Coelho T., Santos D. at all. A trans-acting factor may modify

- age at onset in familial amyloid polyneuropathy ATTRV30M in Portugal //Molecular neurobiology. – 2018. – V. 55. – №. 5. – P. 3676-3683.
42. Ando Y., Nakamura M., Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy //Archives of neurology. – 2005. – V. 62. – №. 7. – P. 1057-1062.
43. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves //Brain. – 1952. – V. 75. – №. 3. – P. 408-427.
44. Azevedo E.M., Scaff M., Canelas H.M. et al. Type I primary neuropathic amyloidosis (Andrade, Portuguese): a clinical and laboratory study of 21 cases //Arquivos de neuro-psiquiatria. – 1975. – V. 33. – P. 105-118.
45. Benson M. D. et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee //Amyloid. – 2018. – V. 25. – №. 4. – P. 215-219.
46. Benson M. D., Dasgupta N. R., Rao R. Diagnosis and screening of patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR): current strategies and guidelines //Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2020. – V. 16. – P. 749.
47. Berk J. L., Suhr O.B., Obici L. et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial //Jama. – 2013. – V. 310. – №. 24. – P. 2658-2667.
48. Brown J. Primary amyloidosis //Clinical radiology. – 1964. – V. 15. – №. 4. – P. 358-367.
49. Carr A. S., Pelayo-Negro A. L., Jaunmuktane Z. et al. Transthyretin V122I amyloidosis with clinical and histological evidence of amyloid neuropathy and myopathy //Neuromuscular Disorders. – 2015. – V. 25. – №. 6. – P. 511-515.
50. Chao C.C., Huang C.M., Chiang H. H. et al. Sudomotor innervation in transthyretin amyloid neuropathy: pathology and functional correlates //Annals of neurology. – 2015. – V. 78. – №. 2. – P. 272-283.
51. Chapin J. E., Kornfeld M., Harris A. Amyloid myopathy: characteristic features of a still underdiagnosed disease //Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. – 2005. – V. 31. – №. 2. – P. 266-272.

52. Cohen A. S., Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins //Nature. – 1959. – V. 183. – №. 4669. – P. 1202-1203.
53. Conceição I., Coelho T., Rapezzi, C. at all. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis—understanding the impact of management and disease progression //Amyloid. – 2019. – V. 26. – №. 3. – P. 103-111.
54. Cortese A., Vegezzi E., Lozza A. at all. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2017. – V. 88. – №. 5. – P. 457-458.
55. Cruz M. W., Schmidt H., Botteman M. F. at all. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases //Amyloid. – 2017. – V. 24. – №. sup1. – P. 109-110.
56. Dardiotis E., Koutsou P., Papanicolaou E. Z. at all. Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus //Amyloid. – 2009. – V. 16. – №. 1. – P. 32-37.
57. Desport E., Bridoux F., Sirac C. at all. AL amyloidosis //Orphanet journal of rare diseases. – 2012. – V. 7. – №. 1. – P. 1-13.
58. Duston M. A., Skinner M., Anderson J. at all. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis //Archives of internal medicine. – 1989. – V. 149. – №. 2. – P. 358-360.
59. Ebenezer G. J., Liu Y., Judge D. P. at all. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy //Annals of neurology. – 2017. – V. 82. – №. 1. – P. 44-56.
60. Fisher H., Preuss F. S. Primary systemic amyloidosis with involvement of the nervous system: Report of a case //American journal of clinical pathology. – 1951. – V. 21. – №. 8. – P. 758-763.
61. French J. M., Hall G., Parish D. J. et al. Peripheral and autonomic nerve involvement in primary amyloidosis associated with uncontrollable diarrhoea and steatorrhoea//The American journal of medicine. – 1965. – V. 39. – №. 2. – P. 277-284.

62. Galant N. J., Westermark P., Higaki J. N. at all. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy //Clinical Science. – 2017. – V. 131. – №. 5. – P. 395-409.
63. Gendre T., Planté-Bordeneuve V. Strategies to improve the quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) and autonomic neuropathy //Clinical Autonomic Research. – 2019. – V. 29. – №. 1. – P. 25-31.
64. Gertz M. A., Benson M. D., Dyck P. J. at all. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis //Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – V. 66. – №. 21. – P. 2451-2466.
65. Gertz M. A., Mauermann M. L., Grogan M. at all. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review //Brain and behavior. – 2019. – V. 9. – №. 9. – P. e01371.
66. Gertz M. A., Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review //Jama. – 2020. – V. 324. – №. 1. – P. 79-89.
67. Gertz M. A., Kyle R. A. Myopathy in primary systemic amyloidosis //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1996. – V. 60. – №. 6. – P. 655-660.
68. Gertz M. A., Kyle R. A. Primary systemic amyloidosis—a diagnostic primer //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 1989. – V. 64. – №. 12. – P. 1505-1519.
69. Gertz M. A., Scheinberg M., Waddington-Cruz M. at all. Inotersen for the treatment of adults with polyneuropathy caused by hereditary transthyretin-mediated amyloidosis //Expert review of clinical pharmacology. – 2019. – V. 12. – №. 8. – P. 701-711.
70. Glenner G. G., Murphy M. A. Amyloidosis of the nervous system //Journal of the neurological sciences. – 1989. – V. 94. – №. 1-3. – P. 1-28.
71. Gonzalez-Duarte A. Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis) //Clinical Autonomic Research. – 2019. – V. 29. – №. 2. – P. 245-251.
72. Gorram F., Olsson M., Alarcon F. at all. New data on the genetic profile and penetrance of hereditary Val30Met transthyretin amyloidosis in Sweden //Amyloid. – 2021. – V. 28. – №. 2. – P. 84-90.

73. Haan J., Peters W. G. Amyloid and peripheral nervous system disease //Clinical neurology and neurosurgery. – 1994. – V. 96. – №. 1. – P. 1-9.
74. Habtemariam B. A., Karsten V., Attarwala H. et al. Single Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting GalNAc-siRNA Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects //Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2020. – T. 109 (2). – P. 372-382.
75. Hafner J., Ghaoui R., Coyle L. at all. Axonal excitability in primary amyloidotic neuropathy //Muscle & nerve. – 2015. – V. 51. – №. 3. – P. 443-445.
76. Hawkins P. N., Ando Y., Dispenzeri A. at all. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis //Annals of medicine. – 2015. – V. 47. – №. 8. – P. 625-638.
77. Hayek S., Adam C., Adams D. at all. Conjunctival lymphangiectasia: a novel ocular manifestation of hereditary transthyretin amyloidosis //Amyloid. – 2019. – V. 26. – №. 2. – P. 94-95.
78. Heldestad V., Nordh E. Quantified sensory abnormalities in early genetically verified transthyretin amyloid polyneuropathy //Muscle & nerve. – 2007. – V. 35. – №. 2. – P. 189-195
79. Heldestad V., Wiklund U., Hörnsten R. at all. Comparison of quantitative sensory testing and heart rate variability in Swedish Val30Met ATTR //Amyloid. – 2011. – V. 18. – №. 4. – P. 183-190.
80. Holland N. R., Stocks A., Hauer P. at all. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy //Neurology. – 1997. – V. 48. – №. 3. – P. 708-711.
81. Hull K. M., Griffith L., Kuncl R. W. A deceptive case of amyloid myopathy: clinical and magnetic resonance imaging features //Arthritis & Rheumatism. – 2001. – V. 44. – №. 8. – P. 1954-1958.
82. Hutt D. F., Fontana M., Burniston M. at all. Prognostic utility of the Perugini grading of ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid //European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2017. – V. 18. – №. 12. – P. 1344-1350.

83. Ikeda S. H. U. I., Hanyu N., Hongo M. at all. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy: clinicopathological study of 65 Japanese patients //Brain. – 1987. – V. 110. – №. 2. – P. 315-337.
84. Ikeda S., Yanagisawa N., Hongo M. at all. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis: A correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis //Journal of the neurological sciences. – 1987. – V. 79. – №. 1-2. – P. 129-139
85. Kaku M., Berk J. L. Neuropathy associated with systemic amyloidosis //Seminars in neurology. – Thieme Medical Publishers, 2019. – V. 39. – №. 05. – P. 578-588.
86. Katona I., Weis J. Diseases of the peripheral nerves //Handbook of clinical Neurology. – 2018. – V. 145. – P. 453-474.
87. Kelly Jr J. J., Kyle R. A., O'Brien P. C. at all. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1979. – V. 6. – №. 1. – P. 1-7.
88. Keohane D., Schwartz J., Gundapaneni B. at all. Tafamidis delays disease progression in patients with early stage transthyretin familial amyloid polyneuropathy: additional supportive analyses from the pivotal trial //Amyloid. – 2017. – V. 24. – №. 1. – P. 30-36.
89. Kleefeld F., Knebel F., Eurich D. at all. Familial Oculo-Leptomeningeal Transthyretin Amyloidosis Caused by Leu55Arg Mutation //Journal of Neuromuscular Diseases. – 2020. – №. Preprint. – P. 1-5.
90. Koike H., Nakamura T., Nishi R. at all. Common clinicopathological features in late-onset hereditary transthyretin amyloidosis (Ala97Gly, Val94Gly and Val30Met) //Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation: the official journal of the International Society of Amyloidosis. – 2019. – V. 26. – №. suppl. – P. 24-25.
91. Koike H., Nakamura T., Nishi R. at all. Widespread cardiac and vasomotor autonomic dysfunction in non-Val30Met hereditary transthyretin amyloidosis //Internal

Medicine. – 2018. – V. 57. – №. 23. – P. 3365-3370.

92. Kokotis P., Manios E., Schmelz M. at all. Involvement of small nerve fibres and autonomic nervous system in AL amyloidosis: comprehensive characteristics and clinical implications //Amyloid. – 2020. – V. 27. – №. 2. – P. 103-110.

93. Kollmer J., Hund E., Hornung B. at all. In vivo detection of nerve injury in familial amyloid polyneuropathy by magnetic resonance neurography //Brain. – 2015. – V. 138. – №. 3. – P. 549-562.

94. Kollmer J., Weiler M., Purrucker J. at all. MR neurography biomarkers to characterize peripheral neuropathy in AL amyloidosis //Neurology. – 2018. – V. 91. – №. 7. – P. e625-e634.

95. Kollmer J., Sahm F., Hegenbart U. at all. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy: MR neurography vs clinicopathologic tools //Neurology. – 2017. – V. 89. – №. 5. – P. 475-484.

96. Kourelis T. V., Dasari S., Theis J. D. at all. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry//Blood. – 2017. - 129(3) – P. 299–306.

97. Kyle R. A. Amyloidosis: a convoluted story //British journal of haematology. – 2001. – V. 114. – №. 3. – P. 529-538.

98. Kyle R. A., Gertz M. A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases //Seminars in hematology. – [Sheboygan, Wis.]: Grune & Stratton, [c1964-, 1995. – V. 32. – №. 1. – P. 45-59.

99. Kyle R. A., Larson D. R., Kurtin P. J. at all. Incidence of AL amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015 //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2019. – V. 94. – №. 3. – P. 465-471.

100. Laing C. Transthyretin amyloidosis: A hidden diagnosis //Nursing 2020. – 2020.- V. 50. – №. 9. – P. 51-54.

101. Lamb Y. N., Deeks E. D. Tafamidis: a review in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy //Drugs. – 2019. – V. 79. – №. 8. – P. 863-874.

102. Lauria G., Bakkers M., Schmitz C. at all. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study //Journal of the Peripheral

Nervous System. – 2010. – V. 15. – №. 3. – P. 202-207.

103. Lauria G., Borgna M., Morbin M. at all. Tubule and neurofilament immunoreactivity in human hairy skin: markers for intraepidermal nerve fibers //Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. – 2004. – V. 30. – №. 3. – P. 310-316.

104. Lemos C., Coelho T., Alves-Ferreira M. at all. Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTRV30M //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2014. – V. 85. – №. 3. – P. 326-330.

105. Malik R. A., Kallinikos P., Abbott C. A. at all. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients //Diabetologia. – 2003. – V. 46. – №. 5. – P. 683-688.

106. Masuda T., Ueda, M., Misumi, Y. at all. Reduced intraepidermal nerve fibre density in patients with hereditary transthyretin amyloidosis //amyloid. – 2019. – V. 26. – №. sup1. – P. 79-80.

107. Mathieu F., Morgan E., So J. at all. Oculoleptomeningeal amyloidosis secondary to the rare Transthyretin c. 381T> G (p. Ile127Met) mutation //World neurosurgery. – 2018. – V. 111. – C. 190-193.

108. Matsuda M., Gono T., Morita H. at all. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study //European journal of neurology. – 2011. – V. 18. – №. 4. – P. 604-610.

109. Matsuda M., Katoh N., Ikeda S. Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis: a retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms //Internal Medicine. – 2014. – V. 53. – №. 5. – P. 403-412.

110. Merlini G., Seldin D. C., Gertz M. A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options //Journal of Clinical Oncology. – 2011. – V. 29. – №. 14. – P. 1924.

111. Michelson H. E., Lynch F. W. Systematized amyloidosis of the skin and muscles //Archives of Dermatology and Syphilology. – 1934. – V. 29. – №. 6. – P. 805-820.

112. Misumi Y., Doki T., Ueda M. at all. Myopathic phenotype of familial amyloid

- polyneuropathy with a rare transthyretin variant: ATTR Ala45Asp //Amyloid. – 2014. – V. 21. – №. 3. – P. 216-217.
113. Montcuquet A., Duchesne M., Roussellet O. at all. Electrochemical skin conductance values suggest frequent subclinical autonomic involvement in patients with AL amyloidosis //Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation: the official journal of the International Society of Amyloidosis. – 2020. – V. 27. – №. 3. – P. 215-216.
114. Muchtar E., Derudas D., Mauermann M. at all. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis–associated myopathy: presentation, diagnostic pitfalls, and outcome //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2016. – V. 91. – №. 10. – P. 1354-1361.
115. Nakamura M., Yamashita T., Ueda M. at all. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis //Neurology. – 2005. – V. 65. – №. 7. – P. 1051-1056.
116. Nakamura T., Koike H., Nishi R. at all. Cardiovascular autonomic functions in late-onset hereditary transthyretin amyloidosis with Val30Met mutation //Amyloid. – 2019. – V. 26. – №. sup1. – P. 6-6.
117. Palma J. A., Gonzalez-Duarte A., Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management //Clinical Autonomic Research. – 2019. – V. 29. – №. 1. – P. 33-44.
118. Pearson K. T., Vota S. Amyloidosis and its management: Amyloid neuropathies //Current problems in cancer. – 2016. – V. 40. – №. 5-6. – P. 198-208.
119. Pinto M. V., Milone M., Mauermann M. L. at all. Transthyretin amyloidosis: Putting myopathy on the map//Muscle & nerve. – 2020. – V. 61. – №. 1. – P. 95-100.
120. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update //Journal of neurology. – 2018. – V. 265. – №. 4. – P. 976-983.
121. Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy //Journal of neurology. – 2014. – V. 261. – №. 6. – P. 1227-1233.
122. Planté-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid polyneuropathy //The Lancet Neurology. – 2011. – V. 10. – №. 12. – P. 1086-1097.

123. Prayson R. A. Amyloid myopathy: clinicopathologic study of 16 cases //Human pathology. – 1998. – V. 29. – №. 5. – P. 463-468.
124. Qin Q., Wei C., Piao Y. Current Review of Leptomeningeal Amyloidosis Associated With Transthyretin Mutations// The Neurologist. – 2021. – V. 26. – №. 5. – P. 189.
125. Rajkumar S. V., Gertz M. A., Kyle R. A. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy //The American journal of medicine. – 1998. – V. 104. – №. 3. – P. 232-237.
126. Reynolds M. M., Veverka K. K., Gertz M. A., Dispenzieri, A., Zeldenrust, S. R., Leung, N., Pulido, J. S. Ocular manifestations of systemic amyloidosis //Retina. – 2018. – V. 38. – №. 7. – P. 1371-1376.
127. Ropper A. H., Gorson K. C. Neuropathies associated with paraproteinemia //New England Journal of Medicine. – 1998. – V. 338. – №. 22. – P. 1601-1607.
128. Rousseau A., Cauquil C., Dupas B. at all. Potential role of in vivo confocal microscopy for imaging corneal nerves in transthyretin familial amyloid polyneuropathy //JAMA ophthalmology. – 2016. – V. 134. – №. 9. – P. 983-989.
129. Rukavina J. G., Block W. D., Curtis A. C. Familial primary systemic amyloidosis: an experimental, genetic and clinical study //Journal of Investigative Dermatology. – 1956. – V. 27. – №. 3. – P. 111-131.
130. Salvalaggio A., Coraci D., Cacciavillani M. at all. Nerve ultrasound in hereditary transthyretin amyloidosis: red flags and possible progression biomarkers //Journal of Neurology. – 2021. – V. 268. – №. 1. – P. 189-198.
131. Santos D., Coelho T., Alves-Ferreira M. at all. Large normal alleles of ATXN2 decrease age at onset in transthyretin familial amyloid polyneuropathy Val30Met patients //Annals of Neurology. – 2019. – V. 85. – №. 2. – P. 251-258.
132. Schmidt H., Cruz M. W., Botteman M. F. at all. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review //Amyloid. – 2017. – V. 24. – №. sup1. – P. 111-112.
133. Schwartzlow C., Kazamel M. Hereditary transthyretin amyloidosis: clinical presentation and management updates //Journal of clinical neuromuscular disease. –

2020. – V. 21. – №. 3. – P. 144-156.

134. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2015. – V. 86. – №. 9. – P. 1036-1043.

135. Sekijima Y., Ueda M., Koike H. at all. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm //Orphanet journal of rare diseases. – 2018. – V. 13. – №. 1. – P. 1-17.

136. Shin S. C., Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies //Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine. – 2012. – V. 79. – №. 6. – P. 733-748.

137. Sturm D., Schmidt-Wilcke T., Greiner T. at all. Confocal cornea microscopy detects involvement of corneal nerve fibers in a patient with light-chain amyloid neuropathy caused by multiple myeloma: a case report //Case reports in neurology. – 2016. – V. 8. – №. 2. – P. 134-139.

138. Thomas P. K., King R. H. M. Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy //Brain. – 1974. – V. 97. – №. 2. – P. 395-406.

139. Tin S. N. W., Planté-Bordeneuve V., Salhi H. at all. Characterization of pain in familial amyloid polyneuropathy //The Journal of Pain. – 2015. – V. 16. – №. 11. – P. 1106-1114.

140. Titze-de-Almeida S. S., de Paula Brandão P. R., Faber I. at all. Leading RNA interference therapeutics part1: silencing hereditary transthyretin amyloidosis, with a focus on patisiran //Molecular diagnosis & therapy. – 2020. – V. 24. – №. 1. – C. 49-59.

141. Tonin P., Pancheri E., Orlandi R. at all. Amyloid myopathy: an intriguing diagnosis //Clinical neurology and neurosurgery. – 2020. – V. 195. – P. 105848.

142. Tracy J. A., Dyck P. J., Dyck P. J. B. Primary amyloidosis presenting as upper limb multiple mononeuropathies //Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. – 2010. – V. 41. – №. 5. – P. 710-715.

143. Tracy J. A., Dyck P. J., Dyck P. J. B. Primary amyloidosis presenting as upper limb multiple mononeuropathies //Muscle & Nerve: Official Journal of the American

- Association of Electrodiagnostic Medicine. – 2010. – V. 41. – №. 5. – P. 710-715.
144. Traynor A. E., Gertz M. A., Kyle R. A. Cranial neuropathy associated with primary amyloidosis //Annals of neurology. – 1991. – V. 29. – №. 4. – P. 451-454.
145. Vital C., Vital A., Bouillot-Eimer S. at all. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies //Journal of the Peripheral Nervous System. – 2004. – V. 9. – №. 4. – P. 232-241.
146. Wang A. K., Fealey R. D., Gehrking T. L. at all. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2008. – V. 83. – №. 11. – P. 1226-1230.
147. Wechalekar A. D., Gillmore J. D., Hawkins P. N. Systemic amyloidosis //The Lancet. – 2016. – V. 387. – №. 10038. – P. 2641-2654.
148. Wilczek H. E., Larsson M., Ericzon B. G. Long-term data from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry (FAPWTR) //Amyloid. – 2011. – V. 18. – №. sup1. – P. 193-195.
149. Wininger A. E., Phelps B. M., Le J. T. at all. Musculoskeletal pathology as an early warning sign of systemic amyloidosis: a systematic review of amyloid deposition and orthopedic surgery //BMC Musculoskeletal Disorders. – 2021. – V. 22. – №. 1. – P. 1-10.
150. Wixner J., Westermark P., Ihse E. at all. The Swedish open-label diflunisal trial (DFNS01) on hereditary transthyretin amyloidosis and the impact of amyloid fibril composition //Amyloid. – 2019. – V. 26. – №. sup1. – P. 39-40.
151. Yamada M., Tsukagoshi H., Hatakeyama S. Skeletal muscle amyloid deposition in AL- (primary or myeloma-associated), AA-(secondary), and prealbumin-type amyloidosis //Journal of the neurological sciences. – 1988. – V. 85. – №. 2. – P. 223-232.
152. Zhao C., Lu S., Truffert A. at all. Corneal nerves alterations in various types of systemic polyneuropathy, identified by in vivo confocal microscopy //Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. – 2008. – V. 225. – №. 05. – P. 413-417.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Шкала невропатических нарушений (NIS)

Мышечная сила оценивается следующим образом: 0 – норма, 1– снижение на 25%, 2 – снижение на 50%, 3 – снижение на 75% (3,25 – движение с развитием усилия, 3,5 – движение без развития усилия, 3,75 – сокращения мышц без движения), 4 – паралич.

Таблица А.1 - Шкала невропатических нарушений (NIS)

		Правая сторона	Левая сторона	Сумма
Краниальные нервы	1. III нерв			
	2. VI нерв			
	3. Слабость мышц лица			
	4. Слабость мышц неба			
	5. Слабость мышц языка			
Мышечная Сила	6. Дыхательная мускулатура			
	7. Сгибание шеи			
	8. Отведение плеча			
	9. Сгибание в локтевом суставе			
	10. Сгибание в локтевом суставе в положении пронации			
	11. Разгибание в локтевом суставе			
	12. Сгибание запястья			
	13. Разгибание запястья			
	14. Сжатие кисти			
	15. Разведение пальцев			
	16. Отведение большого пальца кисти			
	17. Сгибание бедра			
	18. Разгибание бедра			
	19. Сгибание в коленном суставе			
	20. Разгибание в коленном суставе			
	21. Сгибание голеностопного сустава			

Продолжение Таблицы А.1

	22. Разгибание голеностопного сустава			
	23. Разгибание пальцев стопы			
	24. Сгибание пальцев стопы			
		Правая сторона	Левая сторона	Сумма
Рефлексы	25. С двуглавой мышцы плеча			
	26. С трёхглавой мышцы плеча			
	27. Карпорадиальный			
	28. Коленный			
	29. Ахиллов			
Чувствительность указательный палец (концевая фаланга)	30. Тактильная чувствительность			
	31. Болевая чувствительность			
	32. Вибрационная чувствительность			
	33. Мышечно-суставное чувство			
Большой палец (концевая фаланга)	34. Тактильная чувствительность			
	35. Болевая чувствительность			
	36. Вибрационная чувствительность			
	37. Мышечно-суставное чувство			
Общая оценка				

Рефлексы оцениваются как: 0 – норма, 1 – снижение, 2 – отсутствие. Для пациентов в возрасте 50 лет и старше снижение ахиллова рефлекса оценивается как 0, отсутствие ахиллова рефлекса - 1 балл. Чувствительность градуируется следующим образом: 0 – норма, 1 – снижение, 2 – отсутствие.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**Опросник DN4 для диагностики вида боли**

Вопрос 1: соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

Да Нет

1. Ощущение жжения
2. Болезненное ощущение холода
3. Ощущение как от ударов током

Вопрос 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

Да Нет

4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек
5. Покалыванием
6. Онемением
7. Зудом

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Вопрос 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

Да Нет

8. Пониженная чувствительность к прикосновению
9. Пониженная чувствительность к покалыванию

Вопрос 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?

Да Нет

10. Проведя в этой области кисточкой

Сумма баллов (количество ответов «Да»):

Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической, или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).