

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОПАТИЙ МАЛЫХ ВОЛОКОН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Н.Ю. Басанцова^{1,2}, Ю.С. Зинченко^{1,2}, А.А. Старшинова¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Особенности диагностики нейропатий малых волокон при различных заболеваниях (обзор литературы) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 101–110. doi: 10.17816/PED96101-110

Поступила: 09.10.2018

Одобрена: 05.12.2018

Принята к печати: 21.12.2018

В последние три десятилетия на фоне совершенствования методов диагностики стала возможной оценка поражения нервных волокон наименьшего диаметра типов А-дельта и С. Данное состояние носит название «нейропатия малых волокон» (НМВ) и развивается в результате действия метаболических, генетических или иммуноопосредованных факторов, в том числе при саркоидозе и некоторых микобактериозах. К основным проявлениям НМВ относят жалобы сенсорного характера, такие как нарушения болевой и температурной чувствительности и вегетативная дисрегуляция со стороны сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и мочевыделительной систем. Диагноз нейропатии малых волокон устанавливают преимущественно на основании данных осмотра и сбора анамнеза у пациента, оценки симптомов с применением валидизированных неврологических шкал и проведения биопсии кожи с измерением плотности интраэпидермальных нервных волокон. Важно отметить, что поражение волокон типов А-дельта и С не регистрируется при рутинной электронейромиографии, что затрудняет постановку диагноза. Лечение данного заболевания представляет собой сложную задачу, включая в себя купирование симптомов основного заболевания, применение обезболивающих препаратов, таких как антидепрессанты и антиковульсанты различных групп, местных обезболивающих препаратов, например лидокаина и капсаицина. В настоящее время проводятся исследования эффективности применения внутривенных иммуноглобулинов и антагонистов фактора некроза опухоли альфа в лечении данной патологии. В обзоре представлены сведения по этиологии, клинико-диагностическим аспектам и основам терапии НМВ, что позволит улучшить качество медицинской помощи и качество жизни пациентов с саркоидозом и туберкулезом.

Ключевые слова: нейропатия малых волокон; нейропатическая боль; аутоиммунные заболевания; саркоидоз; туберкулез.

DIAGNOSTIC EVALUATION OF SMALL-FIBER NEUROPATHIES IN VARIOUS DISEASES (REVIEW)

© N.Y. Basantsova^{1,2}, Yu.S. Zinchenko^{1,2}, A.A. Starshinova¹, P.K. Yablonskiy^{1,2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Basantsova NY, Zinchenko YuS, Starshinova AA, Yablonskiy PK. Diagnostic evaluation of small-fiber neuropathies in various diseases (review). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):101-110. doi: 10.17816/PED96101-110

Received: 09.10.2018

Revised: 05.12.2018

Accepted: 21.12.2018

In the last three decades with the improvement of the diagnostic methods, it has become possible to evaluate the lesions of the small nerve fibers (types A-delta and C) in the skin. This condition is known as small-fiber neuropathy (SFN) and developing as a result of metabolic, genetic, toxic or immune-mediated factors, including sarcoidosis and several types of mycobacteriosis. Its main manifestations include sensory complaints, such as disorders of pain and temperature sensitivity and autonomic dysregulation of the cardiovascular, gastrointestinal, and urinary systems. The diagnosis of neuropathy of small fibers is established mainly on the patient's clinical examination and anamnesis data, assessment of symptoms with validated neurological scales and performing a skin biopsy with measuring the density of intraepidermal nerve fibers. It is important to note that damage to fibers A delta and C types is not recorded during routine electroneuromyography, which makes diagnosis difficult. Treatment of this disease is a complex task, that including treatment of underlying disease, using painkillers, such as antidepressants and

anticonvulsants of various groups, local anesthetics, such as lidocaine and capsaicin. Studies are being conducted on the effectiveness of intravenous immunoglobulins and antagonists of tumor necrosis factor alpha in the treatment of this pathology. This review presents information on the etiology, clinical and diagnostic aspects and the basics of therapy of SFN, which can improve the quality of medical care and quality of life of patients with sarcoidosis and tuberculosis.

Keywords: small fiber neuropathy; neuropathic pain; autoimmune diseases; sarcoidosis.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение нейропатий малых волокон (НМВ) приобрело актуальность менее трех десятилетий назад с распространением техники биопсии кожи, благодаря которой стало возможным объективно оценить плотность волокон малого диаметра в эпидермисе и соотнести полученные данные с результатами клинического обследования пациента. В течение многих десятилетий жалобы нейропатического характера у пациентов при отсутствии изменений на электронейромиографии (ЭНМГ) и механического повреждения исследуемой области расценивались как психогенные или идиопатические. В настоящее время существует представление о возможном наличии у таких больных НМВ — изолированного поражения нервных стволов наименьшего диаметра типов А-дельта и С, выявляемого при биопсии кожи, но не регистрируемого при помощи рутинных электрофизиологических исследований и характеризующегося развитием сенсорных и вегетативных жалоб, нередко значительно влияющих на качество жизни пациента [17, 30, 37].

Частота встречаемости НМВ в популяции остается малоизученным вопросом. В недавнем голландском исследовании было показано, что частота возникновения НМВ различного генеза составляет 12 новых случаев на 100 000 человек в год с частотой встречаемости около 53 пациентов на 100 000 человек, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения с проведением масштабных международных исследований [17, 18].

К ограничениям в изучении НМВ относятся отсутствие общепринятых стандартов диагностики и лечения данного осложнения, сложность и высокая стоимость проведения биопсии кожи и недостаточная информированность клиницистов о возможности развития заболевания. Тем не менее сохраняется интерес к изучению нейропатии, в частности при гранулематозных поражениях легких и многих других генетических, метаболических и иммуноопосредованных заболеваниях [30, 46].

ЭТИОЛОГИЯ НЕЙРОПАТИИ МАЛЫХ ВОЛОКОН

Наиболее частой причиной развития НМВ является нарушение толерантности к глюко-

зе и сахарный диабет 2-го типа, составляющие до 56 % наблюдений. Выраженность клинических проявлений данного осложнения находится в прямой зависимости от тяжести течения основного заболевания и ассоциированных с ним состояний, таких как метаболический синдром и дислипидемия [18, 26, 46]. К другим метаболическим нарушениям, приводящим к развитию НМВ, можно отнести гипотиреоз, недостаточность витаминов В₁ и В₁₂, избыток витамина В₆, тяжелую печеночную и почечную недостаточность [30, 46].

Нередко НМВ регистрируют при развитии иммуноопосредованных заболеваний, таких как синдром Шегрена, целиакия, системная красная волчанка, паранеопластические синдромы [7, 38, 43]. Одной из причин формирования нейропатических болей может быть фибромиалгия, поражающая от 2 до 8 % популяции. Диагностика данного заболевания крайне сложна ввиду отсутствия специфических дифференциально-диагностических признаков и субъективного характера многих симптомов [20, 31]. Согласно одной из гипотез саркоидоз имеет аутоиммунную природу, что может приводить к развитию системных осложнений, в том числе со стороны нервной ткани. От 40 до 60 % пациентов с саркоидозом отмечают отдельные симптомы, характерные для НМВ. Патогенетической основой поражения нервных волокон малого диаметра в данном случае принято считать системное цитокиноопосредованное поражение, а не непосредственное возникновение гранулем, описываемое при поражении крупных нервных стволов [40]. При иммуноопосредованных нейропатиях отмечается повышение таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6, IL-8 и FNO- α . При проведении биопсии кожи в дистальных участках конечностей у пациентов с НМВ на фоне саркоидоза отмечалась более высокая концентрация данных цитокинов по сравнению с результатами биопсии проксимальных участков. Показано также, что ингибирование FNO- α снижает клинические проявления НМВ при саркоидозе [43]. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы оценить особенности НМВ при саркоидозе, влияние пола, возраста, национальности и других факторов на развитие клинических проявлений НМВ при данном заболевании [14, 20].

При оценке вклада инфекционных заболеваний в развитие НМВ наиболее тесная связь прослеживается с ВИЧ-инфекцией, тогда как гепатит С как этиологический фактор описан только эпизодически в единичных наблюдениях или у небольших групп пациентов. В редких случаях нейропатия наблюдается при болезни Лайма и лепре [18, 30]. Вопрос распространенности данного заболевания при туберкулезе требует дальнейшего изучения. Сведения о развитии полинейропатии у пациентов с туберкулезом достаточно противоречивы. К наиболее распространенным причинам развития поражения периферической нервной системы относят применение лекарственных препаратов (в особенности рифампицина, стрептомицина и этамбутола), описываются редкие случаи развития аутоиммунных нейропатий, прямого поражения нервов вследствие оперативного вмешательства или развития гранулематозного воспаления, а также нейропатии на фоне васкулита. У пациентов с туберкулезом не исследовались непосредственно проявления НМВ, также не проводились исследования с подсчетом плотности малых волокон в коже, несмотря на наличие выраженных клинических проявлений НМВ у пациентов с саркоидозом легких и другими микобактериозами (например, при лепре). Подобные исследования при туберкулезе представляются перспективными [1–6, 8–12].

Целый ряд токсических факторов может способствовать развитию НМВ. Такие лекарственные средства, как метронидазол, нитрофурантоин, линезолид, бортезомиб, статины и ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (FNO- α), должны применяться с осторожностью у предрасположенных к развитию осложнений пациентов. Также описаны случаи развития полинейропатий при отравлении алкоголем и таллием [10, 30, 43].

К генетическим причинам развития НМВ относятся наследственные и семейные амилоидные нейропатии. Жалобы на пароксизмальную нейропатическую боль и эритромелалгию могут предъявлять пациенты с мутациями в натриевых каналах NaV 1.7, 1.8, 1.9, что приводит к повышению возбудимости спинальных ганглиев. НМВ описаны у пациентов с болезнями Фабри, Помпе и Элерса–Данлоса. Безболевого снижения плотности нервных волокон малого диаметра наблюдается при таких нейродегенеративных заболеваниях, как боковой амиотрофический склероз и болезнь Паркинсона, что позволяет взглянуть на этиологию заболеваний периферической нервной системы с новой стороны [31, 38, 42, 43].

Таким образом, по мере изучения НМВ выявляется все большее число этиологических факторов. Стоит отметить, что, несмотря на совершенствование диагностических возможностей, многие случаи нейропатии волокон малого диаметра по-прежнему рассматриваются как идиопатические.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЙРОПАТИИ МАЛЫХ ВОЛОКОН

Развитие НМВ происходит вследствие поражения волокон малого диаметра — миелинизированных А-дельта и немиелинизированных С-типов. К наиболее частым клиническим проявлениям относятся сенсорные нарушения преимущественно в виде изменения болевой и температурной чувствительности и вегетативная дисфункция, проявляющаяся нарушением работы экзокринных желез (потовых, слезных и слюнных) и гладкой мускулатуры (в сосудах, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре и радужной оболочке глаза) [21, 31, 35, 37, 46].

Симптомы нарушения сенсорной сферы наиболее часто манифестируют с поражения нижних конечностей с тенденцией к распространению от дистальных участков к проксимальным, что в англоязычной литературе носит название *length-dependent manner*. В редких случаях, преимущественно у женщин, описано возникновение симптоматики на локализованных участках тела, не зависящее от протяженности, что получило название *non-length-dependent manner* [20]. Описаны единичные случаи дебюта НМВ в тазовой области с развитием урогенитальных синдромов [13, 32].

Исследование пациентов с локализованной симптоматикой представляет собой сложную клиническую задачу. Такие состояния, характеризующиеся местным развитием сенсорных или вегетативных нарушений, как синдром «горящего рта», парестетическая ноталгия, некоторые виды фибромиалгии и многие другие, требуют оценки в контексте повреждения волокон малого диаметра. К причинам, которые могут вызывать локальное развитие НМВ, относятся метаболические нарушения (гипотиреоз, дефицит витамина B₁₂), инфекционные (вирус гепатита С), лекарственные (применение нитрофурантоина), иммуноопосредованные (целиакия, болезнь Шегрена, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, моноклональная гаммапатия, паранеопластический синдром) и генетические (болезнь Фабри) [15, 18, 30].

К симптомам нарушения чувствительности, развивающимся при НМВ, нередко относят аллодинию (ощущение тактильных стимулов как

болевых), чувство жжения, снижение болевой и температурной чувствительности, парестезии, онемение преимущественно в дистальных отделах конечностей, синдром беспокойных ног, проявляющийся в дискомфорте при соприкосновении с тканью постельного белья и, соответственно, в невозможности длительно принимать определенную позу во сне. Наиболее характерна постоянная жгучая боль без резкого усиления, в более редких случаях она может возникать только при раздражении кожи стимулами различной модальности. При этом болевой синдром может быть как ведущим клиническим проявлением, так и полностью отсутствовать [31, 43].

Среди вегетативных симптомов отмечаются нарушения потоотделения, сухость слизистых, изменение цвета кожи, нарушение моторных функций ЖКТ и мочеполовой системы. При нарушении потоотделения в дистальных участках конечностей пациенты могут предъявлять жалобы на гипергидроз в проксимальных отделах, возникающий компенсаторно для поддержания терморегуляции. Нарушение дистальной вегетативной вазомоторной регуляции может приводить к изменению цвета кожных покровов. Кожа над пораженным участком может быть также сухой, блестящей или атрофированной [20, 41]. Нередко наблюдаются дисфункция сердечно-сосудистой системы в виде нарушения регуляции артериального давления, развития обморочных состояний, ортостатической гипотензии и возникновения аритмий, а также гастропарез, нарушение моторики кишечника и уrogenитальных функций [16, 21, 22, 31].

К особенностям клинических проявлений НМВ при саркоидозе можно отнести сравнительно более частое развитие локальной симптоматики без проксимально-дистального распределения с такими сенсорными симптомами, как жжение, онемение, парестезия или аллодиния. Пациентов с саркоидозом с мышечной болью или болью в суставах обычно направляют к ревматологу, а если симптомов ревматологических заболеваний не обнаружено, то нередко ставят диагноз фибромиалгии; дифференциальный диагноз с последней является важной частью обследования при подозрении на НМВ. Следует отметить, что наличие фибромиалгии в ряде случаев устанавливают совместно с НМВ, что затрудняет постановку диагноза [1, 39, 41, 43].

Помимо опроса пациентов для обнаружения возможной этиологии и клинических проявлений НМВ рекомендовано использовать валидизированные шкалы с целью определения

выраженности и интенсивности симптомов заболевания.

Для оценки интенсивности болевых ощущений и их динамики в процессе лечения рекомендуется применять визуальную аналоговую шкалу [17, 46].

Наиболее известным и общепринятым опросником для обнаружения НМВ при саркоидозе является шкала Small Fiber Neuropathy Screening List (SFN-SL). Опросник состоит из двух частей и из 8–13 вопросов. В первой части оценивается частота развития симптомов, во второй — их интенсивность. Оценку осуществляют по шкале от 0 до 4 баллов, превышение суммарного порога в 22 балла расценивают как умеренную вероятность наличия НМВ, при результатах более 48 баллов вероятность считают как очень высокую. При баллах менее 11 чувствительность составляет 100 %, специфичность — 31 %. При баллах более 48 чувствительность составляет 19 %, специфичность — 100 %. К оцениваемым показателям относят возникшие после установки диагноза саркоидоза легких такие симптомы, как боль в конечностях и грудной клетке, похолодание, гиперчувствительность или покалывание в конечностях, мышечные спазмы, сердцебиение, нарушение глотания, пищеварения и мочеиспускания, сухость глаз и размытость зрения, головокружения. К ограничениям исследования следует отнести наличие валидации шкалы только при саркоидозе легких, а также отсутствие проведения биопсии кожи при разработке данного опросника [23, 30, 43].

В Европе наиболее известной шкалой является опросник Small fiber neuropathy — symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ), основное ограничение которого заключается в отсутствии количественной градации проявления симптомов, что исключает возможность оценки пациента в динамике [17, 38]. Шкалы Rasch-built overall disability scale (SFN-RODS [38]), опросник Douleur Neuropathique-4 (DN4) применяют для диагностики нейропатической боли любой этиологии [37, 46], шкалу The Autonomic Symptom Profile and the Composite Autonomic Symptom Score-31 (COMPASS-31) — для оценки вегетативных симптомов [23, 41].

При осмотре пациента с подозрением на НМВ лечащий врач сталкивается с непростой задачей клинической верификации диагноза. Основную сложность представляет дифференциальная диагностика этиологических причин нейропатии с исключением большого количества метаболических, иммуноопосредованных, генетических и токсических причин, а также их взаимного влияния. При постановке диагноза НМВ следует обращать

внимание на характер жалоб пациента с преобладанием вегетативной дисфункции и болевых и температурных нарушений, при этом глубокая чувствительность, например мышечно-суставная или вибрационная, остается полностью сохраненной. Помощь в постановке клинического диагноза могут оказать валидизированные шкалы, разработанные для выявления НМВ.

ОСОБЕННОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОПАТИИ МАЛЫХ ВОЛОКОН

В связи с тем что НМВ развивается в волокнах наименьшего диаметра, стандартная электронейромиография не подходит для репрезентативной оценки результатов [13, 20, 37]. Золотым стандартом для инструментального исследования НМВ служит биопсия кожи с последующим иммуноферментным или иммуногистохимическим анализом для оценки плотности малых нервных волокон в эпидермисе кожи [31, 38]. Техника биопсии кожи впервые была разработана в Каролинском университете [44] и в последующем стандартизирована в Университете Миннесоты [25] и Университете Джона Хопкинса [28, 33], что дало начало новому направлению в неврологии.

Данный вид исследования был разработан после открытия антител к продукту белка гена 9.5 (protein gene product 9.5, PGP 9.5), являющегося нейрональной формой убиквитинового карбоксил-терминальной гидроксилазы и медленным компонентом аксонального транспорта. Европейская федерация неврологических сообществ рекомендовала проведение биопсии кожи с окрашиванием на PGP 9.5 как стандарт класса А. Было зарегистрировано только два побочных эффекта — незначительное бактериальное воспаление в ране, купирующееся антибиотиками, и кровотечения, не требующие наложения шва. Специфичность и чувствительность метода варьируют от 88 до 92 % [10, 36].

Возможно выполнение пункционной биопсии кожи (диаметром 3 мм) в различных областях тела: области бедра (20 см дистальнее подвздошного гребня), голени (10 см проксимальнее латеральной лодыжки), нижнелатеральных отделов туловища и проксимальных отделов плеча. Взятие биопсии таким образом позволяет оценить плотность эпидермальных нервных волокон в проксимально-дистальном направлении, резкое снижение которой в голених и стопах характерно для чистой НМВ и аксональной полинейропатии [28]. При первом знакомстве с пациентом наиболее распространенной областью взятия биоптата является область латеральной лодыжки. При подозрении на НМВ

с локальным поражением туловища, конечностей или головы рекомендовано взятие биопсии из зоны поражения и соответствующего участка на противоположной стороне ввиду возможного отсутствия нормативов для плотности нервных волокон в месте взятия биопсии. Манипуляцию проводят с той стороны тела, где клинические симптомы более выражены [20, 28].

Техника проведения биопсии кожи: 1) обезболивание кожи с применением 1 % лидокаина; 2) обработка кожи спиртовым раствором хлоргексидина 0,5 %; 3) взятие 3–4 мм пунктата кожи при помощи иглы для биопсии; 4) отсекание биоптата при помощи скальпеля; 5) помещение пунктата в 0,5 мл раствора Замбони в эппендорфе (4 % параформальдегид и пикриновая кислота); 6) закрытие раны, наложение повязки. Пациенту дают инструкцию о снятии повязки через 12 часов. Заживление места взятия биоптата происходит в течение 7–10 дней [33].

После фиксации биоптата в растворе Замбони или формальдегиде производят его замораживание и в последующем формируют срезы толщиной 40–50 мкм. При проведении иммуноферментного или иммуногистохимического (ИГХ) анализа с антителами PGP 9.5 оценивают плотность нервных волокон, а также общее морфологическое строение кожного среза, плотность субэпидермальных сплетений и иннервацию потовых желез. К достоинствам метода можно отнести репрезентативность, воспроизводимость, длительное хранение образцов при проведении ИГХ, а также, в отличие от биопсии нерва, данный метод не приводит к риску развития сенсорных нарушений в месте взятия биоптата [14, 29, 45].

Недостатками исследования можно считать высокую стоимость, недоступность соответствующего оборудования для многих клиник и низкую скорость проведения иммуноферментного анализа (ИФА) или ИГХ, что делает невозможными рутинные скрининговые исследования. В настоящий момент не существует научных работ, где сравнивались бы между собой результаты ИГХ и непрямой иммунофлюоресценции, что может способствовать неверной интерпретации результатов исследования. Кроме того, на плотность малых волокон, вероятно, влияют не только пол и возраст, но и такие показатели, как вес, индекс массы тела (ИМТ), раса, национальность и многие другие, роль которых требует дальнейшего изучения. В международном мультицентровом исследовании G. Lauria показано, что рост пациентов не влиял на результаты исследования, тогда как вес и ИМТ имели слабую обратную корреляцию у мужчин [16, 27].

К другим методам верификации НМВ, не получившим широкого распространения, но рекомендуемым к применению в дополнение к основным методам диагностики, относят количественное судомоторное тестирование аксон-рефлекса, количественное сенсорное тестирование, лазерные вызванные потенциалы, конфокальную микроскопию роговицы глаза и другие методы.

Количественное судомоторное тестирование аксон-рефлекса (QSART) — это исследование пототделения в четырех областях тела (на предплечье, бедре, голени и стопе) с оценкой функции постганглионарных холинергических немиелинизированных С-волокон посредством проведения ионоэлектрофореза с ацетилхолином. Результаты теста описываются в объемах пототделения в нл/мин с учетом возрастных и половых норм. Общая чувствительность метода в среднем оценивается от 59 до 80 % [16, 18, 20, 38]. Этот метод часто используют для валидации опросников НМВ вместо подсчета плотности нервных волокон, однако в настоящий момент он рекомендуется только как вспомогательный метод диагностики.

Количественное сенсорное тестирование (КСТ, QST) было разработано для объективизации субъективных результатов исследования чувствительности пациента при осмотре. КСТ проводят путем измерения тепловых, холодových и болевых сигналов неинвазивными психофизиологическими тестами в тихом кабинете с поддержанием постоянной комфортной температуры. Изучают вибрационную, холодovou, тепловую и болевую чувствительность в выбранных участках тела. Общая чувствительность метода составляет 65–80 %, специфичность — 37–94 % [16, 43]. Однако к его ограничениям можно отнести отсутствие стандартизации и наличие множества протоколов для проведения исследования, инструментов и методик для локализации, применение стимулов и индивидуальной оценки ощущений, что позволяет его рекомендовать только как уточняющий метод диагностики [13, 18, 20].

Нарушения сердечно-сосудистой регуляции описаны у 28–64 % пациентов с нейропатией малых волокон. Ритм сердца и соответствующих параметров измеряют преимущественно для оценки вариабельности ритма сердца (ВРС), в особенности при глубоком дыхании, тест Вальсальвы и Тилт-тест — для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности [16, 41].

Лазерные вызванные потенциалы исследуют функцию волокон А-дельта и, возможно, С-типов в периферических тканях и в спиноталамическом тракте. Ответ на лазерную стимуляцию является

воспроизводимым и измеримым методом оценки НМВ с чувствительностью 70–80 %, применение которого лимитировано наличием необходимого оборудования и специалистов соответствующей квалификации [30, 37].

Конфокальная микроскопия роговицы — неинвазивный метод оценки нейропатий различного генеза, при котором производится подсчет плотности малых волокон в роговице глаза. Автоматизированный анализ и стандартизированные критерии оценки делают метод более подходящим для диагностики нейропатий малых волокон. Он также хорошо коррелирует с результатами биопсии кожи, однако на данный момент рекомендован только как вспомогательный метод диагностики [18, 41].

D. Blackmore et al. из Университета госпиталя Альберта (Эдмонтон, Канада) предложили следующие критерии диагностики нейропатии малых волокон. Достоверная НМВ — патология, выявленная при неврологическом осмотре (нарушение болевой/температурной чувствительности), в сочетании с изменениями, обнаруженными на двух из трех исследований, — QSART, QST или ВРС. Вероятная нейропатия — нарушения при неврологическом осмотре и на одном из трех исследований — QSART, QST или ВРС. Возможная нейропатия — нарушения при неврологическом осмотре или на одном из двух исследований — QSART или QST [35]. Таким образом, для верификации диагноза НМВ золотым стандартом является биопсия кожи с последующим проведением ИФА или ИГХ с применением антитела PGP 9.5 для обнаружения волокон малого диаметра в эпидермисе. Другие инструментальные методы исследования не имеют международной стандартизации и могут быть рекомендованы как дополнительные методы диагностики. Существенную помощь в постановке диагноза могут оказать данные клинического обследования и результаты анкетирования по валидизированным шкалам.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ НЕЙРОПАТИЕЙ МАЛЫХ ВОЛОКОН

К основным классам препаратов для лечения нейропатической боли относятся трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и антиконвульсанты. В случае высокой интенсивности болевого синдрома возможно применение опиоидных анальгетиков, однако при наличии у пациента вегетативных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) необходимо учитывать взаимодействие опиоидов с рецепторами в ЖКТ, дополнительно наруша-

ющих его функцию [24, 30, 31]. При наличии у пациента жалоб на жгучие боли рекомендованы местные анестетики, такие как лидокаин или капсаицин. Лидокаин, блокирующий проведение болевого импульса по нервным волокнам, особенно рекомендован пациентам с нейропатической болью на фоне мутаций в натриевых каналах. Капсаицин взаимодействует с ванилоидными рецепторами 1-го типа TRPV1, приводя к разрушению нервных волокон в коже на протяжении трех недель с последующим восстановлением, что дает временное уменьшение болевых ощущений у пациента [19, 31].

В последнее время появляются новые классы препаратов для лечения нейропатий. Внутривенные иммуноглобулины, получаемые из препаратов донорской крови, применяются в качестве признанного метода коррекции аутоиммунных заболеваний и рекомендуются для лечения пациентов с НМВ соответствующей этиологии, в том числе при саркоидозе. Свою эффективность при борьбе с нейровоспалением и НМВ показали такие антагонисты ФНО- α , как Инфликсимаб, Адалимуаб [34, 40]. Проводятся исследования препарата ARA290, производного эритропоэтина, способствующего росту интраэпидермальных нервных волокон, который может выступать как потенциальный метод лечения НМВ при саркоидозе [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних трех десятилетий появилась возможность для исследования нейропатии волокон наименьшего диаметра типов А-дельта и С. К этиологическим факторам, приводящим к данному осложнению, относится широкий спектр нозологий, таких как иммуноопосредованные заболевания (саркоидоз, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), метаболические нарушения (сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, гипотиреоз), наследственные и генетические причины (порфирия, болезнь Фабри, мутации в натриевых каналах), список которых пополняется ежегодно по мере изучения заболевания. Отдельный интерес в исследовании НМВ вызывает вопрос о формировании данного осложнения у пациентов с туберкулезом легких и другими гранулематозами, что требует дальнейших исследований.

В клинической картине НМВ на первый план выступают жалобы сенсорного и вегетативного характера. Нарушения чувствительности представлены преимущественно нарушением болевой и температурной чувствительности, в то время как вибрационное и мышечно-суставное чувства остаются в норме в связи с тем, что передаются

нервными волокнами более крупного диаметра. Постоянные жгучие боли наряду с нарушениями вегетативной регуляции внутренних органов могут стать причиной существенного снижения качества жизни пациентов.

Выявление НМВ сопряжено со значительными трудностями. Существенную помощь в постановке диагноза лечащему врачу могут оказать валидизированные шкалы. У пациентов с саркоидозом наиболее детализированной шкалой является опросник SFN-SL, позволяющей оценить не только наличие, но и выраженность симптомов. Помимо нее рекомендованы к использованию шкалы SFN-SIQ, SFN-RODS и DN4. Золотым стандартом в обнаружении нейропатий данного типа служит биопсия кожи с последующим проведением ИФА или ИГХ с антителом PGP 9.5 и подсчетом плотности интраэпидермальных нервных волокон. Метод точен и легко воспроизводим, но сопряжен со значительными временными и финансовыми затратами, что ограничивает его применение. Существует ряд дополнительных методов оценки нейропатии с более низкой чувствительностью и специфичностью. Важно отметить, что НМВ не диагностируется при проведении ЭНМГ. Таким образом, симптомы НМВ могут быть расценены врачом как психосоматические проявления или аггравация.

Терапия НМВ направлена прежде всего на устранение основного заболевания. К препаратам, применяемым при выраженной нейропатической боли, относят трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и антиконвульсанты, в ряде случаев интенсивность болевого синдрома может потребовать применения опиоидных анальгетиков. Лидокаин и капсаицин как препараты местного действия облегчают локальные дерматологические симптомы. Наиболее эффективны при иммуноопосредованных заболеваниях, в том числе при саркоидозе, внутривенные иммуноглобулины и ингибиторы ФНО- α .

Недостаточность информации о характере НМВ и особенностях ее проявления при различных нозологиях в российской популяции требует продолжения ее изучения с использованием современных клинических и морфологических методов диагностики. У пациентов с саркоидозом легких выявление и купирование симптомов НМВ может способствовать значительному улучшению качества медицинской помощи и качества жизни больных.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о вы-

делении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю., и др. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 213–214. [Belokurov MA, Starshinova AA, Zhuravlev VYu, et al. Differential diagnosis of sarcoidosis and respiratory tuberculosis using immunological methods. *Meditsinskiy al'yans*. 2015;(1):213-214. (In Russ.)]
2. Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Цинзерлинг В.А., и др. Случаи дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких // Медицинский альянс. – 2015. – № 4. – С. 99–109. [Belokurov MA, Chernokhaeva IV, Tsinzerling VA, et al. Cases of differential diagnosis of tuberculosis with other lung diseases. *Meditsinskiy al'yans*. 2015;(4):99-109. (In Russ.)]
3. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Функционально-метаболические особенности полиморфноядерных нейтрофилов при разных формах туберкулезного воспалительного процесса легких // Медицинский альянс. – 2016. – № 4. – С. 26–32. [Berdyugina OV, Ershova AV. Functional and metabolic features of polymorphonuclear neutrophils in various forms of pulmonary tuberculous inflammatory process. *Meditsinskiy al'yans*. 2016;(4):26-32 (In Russ.)]
4. Вишневецкий А.А., Бурлаков С.В., Диденко Ю.В. Неврологические проявления и особенности болевого синдрома у больных туберкулезным спондилитом // Медицинский альянс. – 2016. – № 1. – С. 42–48. [Vishnevsky AA, Burlakov SV, Didenko YuV. Neurological manifestations and features of pain in patients with tuberculous spondylitis. *Meditsinskiy al'yans*. 2016;(1):42-48. (In Russ.)]
5. Зинченко Ю.С., Ариэль Б.М., Степаненко Т.А., Волчков В.А. Генерализованный саркоидоз с вовлечением сосудов и ANCA-ассоциированный васкулит как нозология: к вопросу дифференциальной диагностики (описание клинического случая) // Медицинский альянс. – 2017. – № 3. – С. 78–83. [Zinchenko YuS, Ariel BM, Stepanenko TA, Volchkov VA. Generalized sarcoidosis involving vessels and ANCA-associated vasculitis as nosology: to the question of differential diagnosis (description of a clinical case). *Meditsinskiy al'yans*. 2017;(3):78-83. (In Russ.)]
6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты // Медицинский альянс. – 2017. – № 3. – С. 28–34. [Komissarova OG, Abdullaev RYu, Mikhailovsky AM. Diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis: pathophysiological aspects. *Meditsinskiy al'yans*. 2017;(3):28-34. (In Russ.)]
7. Копишинская С.В., Густов А.В., Репин А.А., и др. Современные методы диагностики полиневропатии малых волокон // Медицинский альманах. – 2011. – Т. 1 (14). – С. 98–100. [Kopishinskaya SV, Gustov AV, Repin AA, et al. Modern diagnostic methods for polyneuropathy of small fibers. *Meditsinskiy Al'manakh*. 2011;1(14):98-100. (In Russ.)]
8. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 20–23. [Luchkevich VS, Khasanova EA. Trends in the epidemic situation of tuberculosis in Russia at the present stage (review). *Meditsinskiy al'yans*. 2016;(3):20-23. (In Russ.)]
9. Маламашин Д.Б., Зубрий О.Н., Журавлев В.Ю., Мушкин А.Ю. Нетуберкулезный микобактериальный спондилит у ребенка (редкое клиническое наблюдение) // Медицинский альянс. – 2017. – № 3. – С. 64–71. [Malamashin DB, Zubriy ON, Zhuravlev VYu, Mushkin AYU. Non-tuberculous mycobacterial spondylitis in a child (rare clinical observation). *Meditsinskiy al'yans*. 2017;(3):64-71. (In Russ.)]
10. Павлова М.В., Ершова Е.С., Виноградова Т.И., и др. Современные тенденции в лечении лекарственно устойчивого туберкулеза // Медицинский альянс. – 2017. – № 4. – С. 23–29. [Pavlova MV, Ershova ES, Vinogradova TI, et al. Current trends in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Meditsinskiy al'yans*. 2017;(4):23-29. (In Russ.)]
11. Старшинова А.А., Белокуров М.А., Журавлев В.Ю., и др. Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов в диагностике туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 132. [Starshinova AA, Belokurov MA, Zhuravlev VYu, et al. Comparison of the diagnostic significance of immunological tests in the diagnosis of respiratory tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015;(7):132. (In Russ.)]
12. Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Павлова М.В., и др. Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких // Медицинский альянс. – 2016. – № 2. – С. 20–25. [Esmedlyaeva DS, Alekseeva NP, Pavlova MV, et al. Neopterin serum as an integral indicator of the activity of the process in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Meditsinskiy al'yans*. 2016;(2):20-25. (In Russ.)]
13. Abdelrazek MA, Chwalisz B, Oaklander AL, Venna N. Evidence of small-fiber neuropathy (SFN) in two patients with unexplained genital sensory loss and sen-

- sory urinary cystopathy. *J Neurol Sci.* 2017;380:82-84. doi: 10.1016/j.jns.2017.07.016.
14. Bakkers M, Merkies ISJ, Lauria G, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology.* 2009;73:1142-1148. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf05.
15. Birnbaum J, Bingham CO. Non-length-dependent and length-dependent small-fiber neuropathies associated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Expanding the spectrum of neurological disease associated with TNF-inhibitors. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):638-47. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.007.
16. Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2017;18(3):125-31. doi: 10.1097/CND.0000000000000154.
17. Brouwer BA, Bakkers M, Hoeijmakers GJG, et al. Improving assessment in small fiber neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2015;20:333-340. doi: 10.1111/jns.12128.
18. Cazzato D, Lauria G. Small fiber neuropathy. *Curr Opin Neur.* 2017;30(5):490-499. doi: 10.1097/WCO.0000000000000472.
19. Chiang M-C, Tseng M-T, Pan C-L, et al. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(3):305-313. doi: 10.1586/14737175.2015.1013097.
20. Gibbons CH. Small Fiber Neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20(5):1398-1412. doi: 10.1212/01.CON.0000455874.68556.02.
21. Dori A, Lopate G, Choksi R, Pestronk A. Myelinated and unmyelinated endoneurial axon quantitation and clinical correlation. *Muscle Nerve.* 2016;53:198-204. doi: 10.1002/mus.24740.
22. Dori A, Lopate G, Keeling R, Pestronk A. Myovascular innervation: axon loss in small-fiber neuropathies. *Muscle Nerve.* 2015;51:514-521. doi: 10.1002/mus.24356.
23. Hoitsma E, de Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respiratory Medicine.* 2010;105:95-100. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.014.
24. Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and Treatment of Pain in Small Fiber Neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(3):193-200. doi: 10.1007/s11916-011-0181-7.
25. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Polydefkis M, McArthur J. Pathology and quantitation of cutaneous nerves. In: *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. P. 869-896.
26. Lang M, Treister R, Oakland AL. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol.* 2016;263:2515-27. doi: 10.1007/s00415-016-8270-5.
27. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *Journal of the Perif Nerv Syst.* 2010;15:202-207. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00271.x.
28. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *European Journal of Neurology.* 2005;12:747-758. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01260.x.
29. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology.* 2009;54:273-285.
30. Lauria G, Merkies ISG, Faber CG. Small fiber neuropathy. *Curr Opin Neur.* 2012;25:542-549. doi: 10.1136/practneuro-2013-000758.
31. Levin TD, Saperstein DS. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patient. *Clin Rheumatol.* 2015;34:413-417. doi: 10.1007/s10067-014-2850-5.
32. McArthur JC. Painful Small Fiber Neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2012;18(1):106-125. doi: 10.1212/01.CON.0000411570.79827.25.
33. McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology.* 1995;45:1848-1855.
34. Oaklander AL. Immunotherapy Prospects for Painful Small-fiber Sensory Neuropathies and Ganglionopathies. *Neurotherapeutics.* 2016;13:108-111. doi: 10.1007/s13311-015-0395-1.
35. Peteira MP, Muhl S, Pogatzki-Zahn EM, et al. Intraepidermal Nerve Fiber Density: Diagnostic and Therapeutic Relevance in the Management of Chronic Pruritus: a Review. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2016;6:509-517.
36. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, et al. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *European Journal of Neurology.* 2016;23:333-338. doi: 10.1111/ene.12842.
37. Sene D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes and treatment. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):553-559. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.11.002.
38. Sun B, Li Y, Liu L, et al. SFN-SIQ, SFNSL, and skin biopsy of 55 cases with small fiber involvement. *International Journal of Neuroscience.* 2018;128(5):442-448. doi: 10.1080/00207454.2017.1398152.
39. Tavee OJ, Culver D. Sarcoidosis and Small-fiber Neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15:201-206. doi: 10.1007/s11916-011-0180-8.
40. Tavee OJ, Stern BJ. *Neurosarcoidosis.* *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20(3):545-559. doi: 10.1212/01.CON.0000450965.30710.e9.

41. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol.* 2017;16:934-44. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30329-0.
42. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DLH. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol.* 2014;14:368-379. doi: 10.1136/pract-neurol-2013-000758.
43. Voortman M, Fritz D, Vogels OJM, et al. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(5):447-457.
44. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, et al. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibers and cells in human skin. *Cell Tissue Res.* 1990;261:25-33.
45. Weis J, Brandner S, Lammens M, et al. Processing of nerve biopsies: A practical guide for neuropathologist. *Clinical Neuropathology.* 2012;31(1):7-23. doi: 10.5414/NP300468.
46. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijet RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *Journal of Pain Research.* 2017;10:219-222. doi: 10.2147/JPR.S125987.

◆ Информация об авторах

Наталья Юрьевна Басанцова – ассистент, кафедра факультетской терапии; мл. научн. сотрудник, лаборатория мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; врач-невролог, мл. научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: fromrussiawithlove_nb@mail.ru.

Юлия Сергеевна Зинченко – инженер-исследователь, лаборатория мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; врач-пульмонолог, мл. научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru.

Анна Андреевна Старшинова – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория мозаики аутоиммунитета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: starshinova_777@mail.ru.

Петр Казимирович Яблонский – д-р мед. наук, профессор, декан медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; директор, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru.

◆ Information about the authors

Natalia Yu. Basantsova – MD, Assistant, Department of Faculty Therapy; Junior Researcher, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; Neurologist, Junior Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: fromrussiawithlove_nb@mail.ru.

Julia S. Zinchenko – MD, Research Engineer, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; Pulmonologist, Junior Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru.

Anna A. Starshinova – MD, PhD, Dr Med. Sci, leading researcher, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: starshinova_777@mail.ru.

Peter K. Yablonskiy – MD, Ph.D., Dr Med. Sci, Professor, Dean of the Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; Director, St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru.