

Вопросы диагностики периферической амилоидной невропатии

Зиновьева О.Е.¹, Сафиулина Э.И.¹, Щеглова Н.С.², Сурнина З.В.³, Носовский А.М.⁴

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ²Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва;

⁴ГНЦ Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б; ⁴Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А

Симптомы поражения периферической нервной системы (ПНС) относятся к частым клиническим проявлениям системного амилоидоза. Периферическая амилоидная невропатия характеризуется прогрессирующим течением, приводя к инвалидизации пациентов, однако существующие на сегодняшний день возможности патогенетической терапии делают особенно актуальным вопрос ранней диагностики амилоидной невропатии.

Цель исследования — оценить информативность лазерной конфокальной микроскопии (ЛКМ) роговицы в диагностике невропатии тонких волокон периферических нервов у пациентов с системным амилоидозом.

Пациенты и методы. В исследование вошли девять пациентов (трое мужчин и шесть женщин) с морфологически подтвержденным первичным амилоидозом (AL-амилоидоз) и 12 пациентов (трое мужчин и девять женщин) с наследственным транстретиновым амилоидозом (TTR-амилоидоз), верифицированным генетическим и морфологическим методами. Средний возраст пациентов с AL-амилоидозом на момент осмотра составил $60,6 \pm 10,7$ года, с наследственным TTR-амилоидозом — $57,1 \pm 13,1$ года. Средняя продолжительность клинических проявлений заболевания по данным анамнеза при AL-амилоидозе — $2,7 \pm 1,4$ года; при TTR-амилоидозе — $5,5 \pm 3,6$ года. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое обследование с оценкой тяжести невропатии по Шкале невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS); 21 пациенту с системным амилоидозом и всем добровольцам контрольной группы проведена ЛКМ нервных волокон роговицы (НВР). Для оценки выраженности поражения нервов роговицы рассчитывались коэффициенты анизотропии ($K_{\Delta I}$) и симметричности направленности НВР (K_{sym}).

Результаты и обсуждение. При клиническом неврологическом обследовании у пациентов с AL-амилоидозом выявлены полиневропатический синдром (45%), туннельный синдром (22%), их сочетание (22%) и автономная дисфункция в виде ортостатической гипотензии и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 56%). Для пациентов с TTR-амилоидозом характерны сочетание туннельной невропатии и сенсорно-моторной полиневропатии (50%), дистальная симметричная полиневропатия (42%). К частым проявлениям поражения ПНС при системном амилоидозе относятся автономная невропатия (при AL-амилоидозе в 56%, при TTR-амилоидозе — в 92% случаев) в виде ортостатической гипотензии, нарушения моторики ЖКТ, гипогидроза, дизурии. Значение шкалы NIS, характеризующей тяжесть соматической невропатии, было значимо выше в группе пациентов с TTR-амилоидозом по сравнению с группой AL-амилоидоза ($p < 0,02$). У всех обследованных пациентов с системным амилоидозом при ЛКМ роговицы отмечались нарушения хода и структуры НВР. Среднее значение коэффициента анизотропии для пациентов с системным амилоидозом было ниже, чем в группе контроля. Значимых различий в группах AL- и TTR-амилоидоза получено не было. В группе пациентов с TTR-амилоидозом была выявлена обратная корреляционная связь средней силы между значениями коэффициента анизотропии и шкалы NIS ($r = -0,6$; $p = 0,04$).

Заключение. Для пациентов с системным амилоидозом характерен клинический полиморфизм поражения периферической соматической и автономной нервной системы. ЛКМ роговицы информативна в диагностике невропатии тонких волокон периферических нервов при системном амилоидозе, однако не позволяет установить нозологическую принадлежность невропатии.

Ключевые слова: системный амилоидоз; периферическая невропатия; невропатия тонких волокон; нервные волокна роговицы; лазерная конфокальная микроскопия.

Контакты: Эльвира Ирековна Сафиулина; surovast@yandex.ru

Для ссылки: Зиновьева ОЕ, Сафиулина ЭИ, Щеглова НС и др. Лазерная конфокальная микроскопия роговицы как метод диагностики невропатии тонких волокон у пациентов с системным амилоидозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):56–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-56-61

Evaluation of peripheral amyloid neuropathy

Zinovyeva O.E.¹, Safiulina E.I.¹, Shcheglova N.S.², Surnina Z.V.³, Nosovskiy A.M.⁴

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine and ²A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, University Clinacal Hospital №3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Research Institute of Eye Diseases, Moscow;

⁴Russian Federation State Research Center — Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³11 A, B, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia;

⁴76A, Khoroshevskoe Shosse, Moscow 123007, Russia

Symptoms of peripheral nervous system (PNS) damage are common clinical manifestations of systemic amyloidosis. Peripheral amyloid neuropathy is characterized by a progressive course, leading to the disability of patients; however, the current possibilities of pathogenetic therapy make the early diagnosis of amyloid neuropathy particularly urgent.

Objective: to evaluate the informative value of laser confocal microscopy (LCM) of the cornea in diagnosing small fiber neuropathy of peripheral nerves in patients with systemic amyloidosis.

Patients and methods. The study included nine patients (three men and six women) with morphologically confirmed primary amyloidosis (AL-amyloidosis) and 12 patients (three men and nine women) with hereditary transthyretin amyloidosis (TTR-amyloidosis) verified by genetic and morphological methods. At baseline, the mean age of patients with AL-amyloidosis was 60.6 ± 10.7 years, with hereditary TTR-amyloidosis — 57.1 ± 13.1 years. According to the history of the disease in AL-amyloidosis, the mean duration of clinical symptoms was 2.7 ± 1.4 years, with TTR-amyloidosis — 5.5 ± 3.6 years. 20 age- and sex-adjusted healthy volunteers were included in the control group. All patients underwent a clinical neurological examination with an assessment of the severity of neuropathy according to the Neuropathy Impairment Score (NIS); 21 patients with systemic amyloidosis and all volunteers of the control group underwent LCM of the corneal nerve fibers (CNF). The coefficients of anisotropy ($K_{\Delta I}$) and orientation symmetry (K_{sym}) of the CNF were calculated to assess the severity of damage to the corneal nerves.

Results and discussion. Clinical neurological examination in patients with AL-amyloidosis revealed polyneuropathic syndrome (45%), tunnel syndrome (22%), their combination (22%), and autonomic dysfunction in the form of orthostatic hypotension and impaired motility of the gastrointestinal tract (GI tract; 56%). Symptoms in patients with TTR-amyloidosis were characterized by a combination of tunnel neuropathy and sensory-motor polyneuropathy (50%), distal symmetric polyneuropathy (42%). Frequent symptoms of PNS damage in systemic amyloidosis include autonomic neuropathy (56% — in AL-amyloidosis, 92% — in TTR-amyloidosis) presenting with orthostatic hypotension, impaired gastrointestinal motility, hypohidrosis, and dysuria. The mean NIS score, which characterizes the severity of somatic neuropathy, was significantly higher in patients with TTR-amyloidosis than AL-amyloidosis ($p < 0.02$). LCM of the cornea showed disturbances in the course and structure of the corneal nerve fibers in all examined patients with systemic amyloidosis. The mean anisotropy coefficient values were lower in patients with systemic amyloidosis than in the control group. There were no significant differences in the AL- and TTR-amyloidosis groups. An inverse correlation of average strength between the values of the anisotropy coefficient and NIS was revealed ($r = -0.6$; $p = 0.04$) in the group of patients with TTR-amyloidosis.

Conclusion. Clinical polymorphism of peripheral somatic and autonomic nervous systems lesions is typical for patients with systemic amyloidosis. LCM of the cornea is informative in the diagnosis of small fibers neuropathy of peripheral nerves in systemic amyloidosis; however, it cannot establish the nosology of neuropathy.

Keywords: systemic amyloidosis; peripheral neuropathy; small fiber neuropathy; corneal nerve fibers; laser confocal microscopy.

Contact: Elvira Irekonna Safiulina; surovast@yandex.ru

For reference: Zinovyeva OE, Safiulina EI, Shcheglova NS, et al. Evaluation of peripheral amyloid neuropathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):56–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-56-61

Системный амилоидоз — группа заболеваний, объединенных единым патогенетическим механизмом, основу которого составляет диффузное отложение в межклеточном пространстве патологического фибриллярного белка (амилоида), что приводит к поражению различных органов и систем. Среди системных форм амилоидоза наиболее часто в практике врача встречается первичный амилоидоз (AL-амилоидоз), а среди наследственных — транстиретиновый амилоидоз (TTR-амилоидоз). В настоящее время, в связи с совершенствованием диагностических методов и растущей осведомленностью врачей, заболевания данной группы диагностируются чаще, в том числе на ранних стадиях, когда доступная на сегодняшний день патогенетическая терапия наиболее эффективна [1].

К характерным клиническим признакам системного амилоидоза относится поражение периферической нервной системы (ПНС), которое проявляется дистальной симметричной полиневропатией, двусторонней туннельной невропатией, автономной дисфункцией в виде ортостатической гипотензии, диареи, чередующейся с констипацией, дизурии, нарушения потоотделения. В целом периферическая невропатия в случаях системного амилоидоза характеризуется первично аксональным поражением нервов и неуклонно прогрессирующим течением [2–5].

Как правило, первыми в патологический процесс при системном амилоидозе вовлекаются тонкие немиелинизированные (автономные) и слабо миелинизированные волокна периферических нервов, проводящие болевую и температурную чувствительность. Для оценки состояния тонких

нервных волокон в неврологической практике применяются такие методы, как количественное сенсорное тестирование, вызванный кожный симпатический потенциал, исследование вариабельности сердечного ритма, судоскан, биопсия кожи с оценкой состояния интраэпидермальных волокон и др. [5–8]. В настоящее время используется новый неинвазивный метод — лазерная конфокальная микроскопия (ЛКМ) роговицы, позволяющая оценить состояние нервов роговицы [9–11]. Роговица представляет собой структуру, получающую обильную иннервацию от цилиарных нервов, отходящих от глазной ветви тройничного нерва. При входе в строму роговицы нервы радиально расходятся с дальнейшим перфорированием боуменовой мембраны и образованием сплетений под базальным эпителиальным слоем. В состав нервов роговицы входят как чувствительные, так и симпатические волокна. Описано изменение нервных волокон роговицы (НВР) при различных патологических состояниях в виде уменьшения их количества, появления патологической извитости и разнонаправленности (нарушение правильного хода) [12]. Доказана связь между изменениями НВР и состоянием тонких волокон периферических нервов.

Цель исследования — оценить информативность ЛКМ роговицы в диагностике невропатии тонких волокон периферических нервов, в том числе на ранних стадиях поражения, у пациентов с системным амилоидозом.

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института глазных болезней, Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Та-

реева Сеченовского Университета. В основную группу включены девять пациентов с морфологически доказанным первичным AL-амилоидозом (трое мужчин и шесть женщин; средний возраст — $60,6 \pm 10,7$ года) и 12 пациентов (трое мужчин и девять женщин; средний возраст — $57,1 \pm 13,1$ года) с подтвержденным генетически и морфологически наследственным TTR-амилоидозом. Средняя длительность заболевания с момента появления жалоб при AL-амилоидозе составляла $2,7 \pm 1,4$ года, при TTR-амилоидозе — $5,5 \pm 3,6$ года.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) возраст старше 18 лет; 2) наличие информированного согласия на исследование; 3) подтвержденный диагноз AL- или TTR-амилоидоза.

Всем пациентам с системным амилоидозом проводили клиническое неврологическое обследование, а также анализ жалоб и анамнеза заболевания. Тяжесть невропатических нарушений определялась с помощью Шкалы невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS), включающей оценку симптомов поражения черепных нервов, мышечной силы, поверхностной и глубокой чувствительности, сухожильных рефлексов верхних и нижних конечностей. С целью оценки состояния тонких волокон нервов проведена ЛКМ роговицы с морфометрическим анализом структуры и хода НВР.

Пациентам с системным амилоидозом ($n=21$) и добровольцам контрольной группы ($n=20$) ЛКМ роговицы проводилась с использованием диагностической системы HRT III (Heidelberg Engineering, Германия) и последующей обработкой результатов с помощью авторской программы Liner 1.2. Для оценки выраженности невропатии проведен анализ извитости НВР, характеризующейся коэффициентами анизотропии (K_{AL}) и симметричности направленности НВР (K_{sym}). В исследование не включали пациентов с перенесенными оперативными вмешательствами на переднем отрезке глаза, а также больных с активным воспалительным процессом органа зрения. В дальнейшем показатели групп пациентов с AL- и TTR-амилоидозом сравнивались между собой, а также с соответствующими показателями контрольной группы.

Из анамнеза известно, что семи пациентам из девяти (67%) с AL-амилоидозом на момент исследования проводилось курсовая химиотерапия (алкеран, дексаметазон с бортезомибом или талидомид); трем пациентам из 12 (25%) с TTR-амилоидозом — лечение стабилизатором белка транстиретина тафамидисом. Среди амилоидогенных мутаций гена транстиретина у пяти пациентов (42%) была выявлена наиболее распространенная в мире мутация — Val30Met, у двух пациентов — Ala45Thr, еще у двух пациентов — Glu74Gln, в остальных случаях — другие мутации (Phe53Leu, Glu112Lys, Thr40Asn, Arg5His).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и статистического пакета Excel 2016 (Microsoft, США). Описательная статистика включала вычисление среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), 95% доверительного интервала; непараметрические методы статистики: U-тест Манна–Уитни для сравнения количественных показателей и вычисление коэффициента корреляции Спирмена (r_s) для корреляционного анализа.

Результаты. Основными жалобами в группе пациентов с AL-амилоидозом были болезненные судороги икроножных мышц, ощущение онемения кистей и стоп, нарушение

моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): констипация, диарея. В группе TTR-амилоидоза большая часть больных предъявляли жалобы на общую слабость, ощущение жжения и снижение чувствительности в руках и ногах, эпизоды дурноты, потери сознания на фоне резкого снижения артериального давления, чередование диареи и запоров, нарушение мочеиспускания, потоотделения, немотивированное снижение массы тела.

По данным клинического неврологического обследования полиневропатический синдром в виде сенсорной полиневропатии с поражением волокон поверхностной и глубокой чувствительности у пациентов с AL-амилоидозом был выявлен в четырех случаях (45%); туннельная невропатия в виде двустороннего синдрома карпального канала и/или синдрома кубитального канала — в двух случаях (22%); их сочетание — в двух случаях (22%). У одного пациента (11%) данной группы клинических признаков поражения ПНС выявлено не было. Автономная дисфункция в виде ортостатической гипотензии и нарушения моторики ЖКТ отмечалась в пяти случаях из девяти (56%).

В группе больных с TTR-амилоидозом преобладала сенсорно-моторная полиневропатия, проявляющаяся чувствительными и двигательными нарушениями в виде слабости разгибателей стоп, снижения или отсутствия сухожильных рефлексов, гипотрофии мышц конечностей. У пяти пациентов (42%) отмечалась дистальная симметричная полиневропатия, в шести случаях (50%) — сочетание полиневропатии и туннельной невропатии в виде двустороннего карпального и кубитального туннельных синдромов, у пяти из них выявлялся также двусторонний синдром фибулярного канала; у одного пациента (8%) симптомы поражения ПНС отсутствовали (рис. 1). Автономная дисфункция выявлена у 11 (92%) пациентов в виде ортостатической гипотензии ($n=7$), нарушения моторики ЖКТ ($n=9$), гипогидроза ($n=5$) и дизурии ($n=6$; рис. 2).

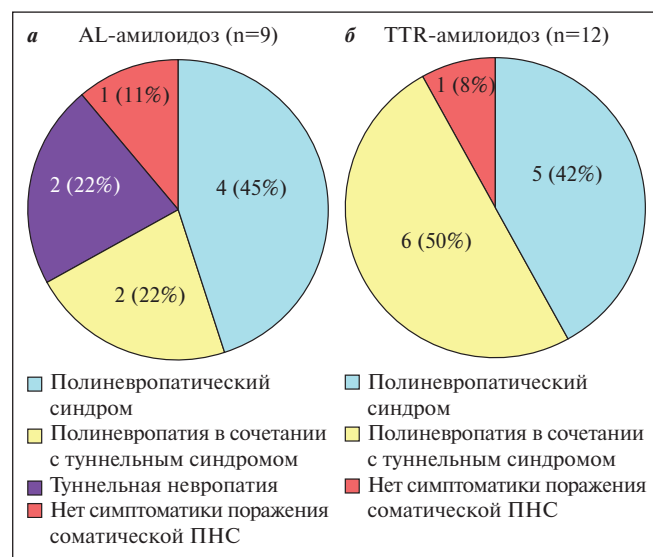


Рис. 1. Клинические проявления соматической периферической невропатии при первичном AL-амилоидозе (а) и наследственном TTR-амилоидозе (б)

Fig. 1. Symptoms of somatic peripheral neuropathy in primary AL-amyloidosis (a) and hereditary TTR-amyloidosis (b)

В группе пациентов с TTR-амилоидозом проявления невропатии по шкале NIS были достоверно более выраженными по сравнению с группой пациентов с AL-амилоидозом (табл. 1).

Выраженность клинических проявлений невропатии по шкале NIS не зависела от длительности заболевания в группе TTR-амилоидоза ($r_s=0,13$; $p=0,68$) и AL-амилоидоза ($r_s=-0,02$; $p=0,97$). Так, высокие показатели по шкале NIS могли выявляться уже в дебюте заболевания. Обращала на себя внимание значительная вариабельность значений по шкале NIS в группе TTR-амилоидоза, что говорит о полиморфизме клинической картины, которая во многом зависит от вида мутации гена, кодирующего синтез белка транстиретина.

Пациентам с системным амилоидозом и в группе контроля проводилась ЛКМ роговицы, позволяющая дать качественную оценку состояния НВР. В норме НВР однонаправлены, вытянуты, структура их не нарушена (рис. 3, а). При наличии системного амилоидоза отмечаются выраженное нарушение хода и структуры НВР в виде увеличения извитости нервов, уменьшение их количества. Форма НВР становится «чёткообразной», а также появляются множественные ответвления от основных нервных стволов (рис. 3, б). В данном исследовании результаты ЛКМ роговицы указывали на нарушение хода и структуры НВР у всех пациентов с системным амилоидозом, независимо от его типа и наличия клинической картины поражения ПНС. У пациентов с отсутствием клинической картины поражения ПНС указанные изменения были выражены минимально и проявлялись в основном наличием ответвлений от основных нервных стволов.

Для количественной оценки поражения НВР использовалась авторская программа Linc 1.2 с расчетом $K_{\Delta L}$ и сим-

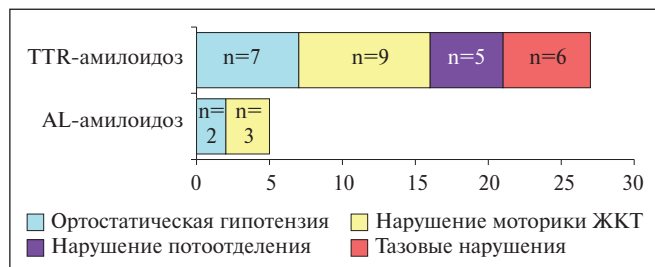


Рис. 2. Клинические проявления автономной невропатии при первичном AL-амилоидозе и наследственном TTR-амилоидозе

Fig. 2. Symptoms of autonomic neuropathy in primary AL-amyloidosis and hereditary TTR-amyloidosis

Таблица 1. Характеристика тяжести невропатии по шкале NIS в исследуемых группах

Table 1. NIS neuropathy severity scores in study groups

Группа	Число пациентов	Средняя длительность заболевания, годы	Оценка тяжести по шкале NIS, баллы
Пациенты с AL-амилоидозом	9	2,7±1,4	6,9±5,5
Пациенты с TTR-амилоидозом	12	5,5±3,6	53,7±45,8*

Примечание. * — $p<0,02$.

метричности. Среднее значение $K_{\Delta L}$ у пациентов с системным амилоидозом было ниже по сравнению с группой контроля. Самые низкие значения $K_{\Delta L}$ были в группе пациентов с TTR-амилоидозом (табл. 2). Однако достоверных различий между $K_{\Delta L}$ в группах пациентов с системным амилоидозом и контроля, а также в группах пациентов с AL- и TTR-амилоидозом получено не было. $K_{\Delta L}$ не зависел от продолжительности заболевания в группе AL-амилоидоза ($r=-0,1$; $p=0,78$), TTR-амилоидоза ($r=-0,3$; $p=0,34$). При этом была выявлена значимая связь между $K_{\Delta L}$ и тяжестью невропатических нарушений по шкале NIS в группе TTR-амилоидоза — поражение НВР было более выраженным при высоких значениях по шкале NIS ($r=-0,6$; $p=0,04$; рис. 4).

Средние значения K_{sym} у пациентов с амилоидозом и в группе контроля были сопоставимыми. K_{sym} не зависел от продолжительности заболевания, возраста пациентов и тяжести невропатических нарушений по шкале NIS.

Обсуждение. Для пациентов с системным амилоидозом характерен клинический полиморфизм поражения ПНС. Наиболее выраженные признаки поражения соматической и автономной ПНС отмечались в группе больных с TTR-амилоидозом. У большинства пациентов выявлена сенсорно-моторная полиневропатия в сочетании с двусторонней туннельной невропатией (50%), а также автономной дисфункцией (ортостатическая гипотензия, нарушение моторики ЖКТ, дизурия; 92%). К частым проявлениям пери-

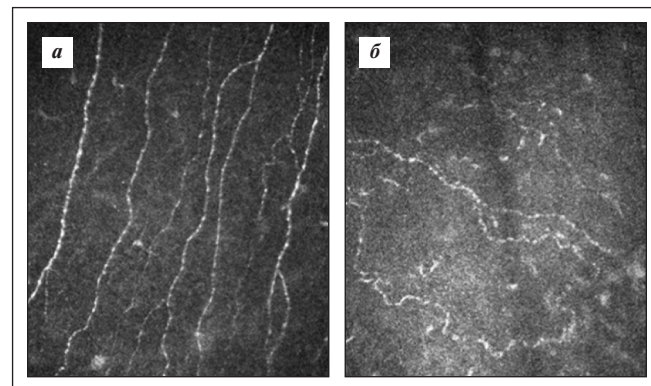


Рис. 3. Снимок НВР, полученный при помощи ЛКМ роговицы у здорового человека (а) и у пациента с TTR-амилоидозом (б)

Fig. 3. LCM of CNF in a healthy control (a) and in patient with TTR-amyloidosis (b)

Таблица 2. Результаты ЛКМ НВР у пациентов в группе с системным амилоидозом и в группе контроля

Table 2. Results of LCM of CNF in patients with systemic amyloidosis and controls

Группа	ЛКМ	
	$K_{\Delta L}$	K_{sym}
Группа пациентов с AL-амилоидозом (n=9)	2,78±0,76	0,92±0,04
Группа пациентов с TTR-амилоидозом (n=12)	2,64±0,74	0,93±0,04
Группа контроля (n=20)	3,19±1,06	0,89±0,08

ферической невропатии в группе пациентов с AL-амилоидозом относится дистальная симметричная сенсорная полиневропатия (45%). Среди туннельных невропатий преобладал двусторонний карпальный туннельный синдром. Автономная дисфункция в группе AL-амилоидоза отмечалась реже, чем у пациентов с TTR-амилоидозом, и проявлялась в основном ортостатической гипотензией и нарушением моторики ЖКТ. Полученные результаты соответствуют данным других авторов, согласно которым к наиболее частым проявлениям поражения ПНС при системном амилоидозе относятся автономная невропатия, дистальная симметричная полиневропатия, а среди туннельных невропатий — двусторонний синдром карпального канала [3, 4, 8].

Установлено достоверное различие тяжести невропатии по шкале NIS в случаях AL- и TTR-амилоидоза. Обращала на себя внимание высокая вариабельность значений шкалы NIS в группе с TTR-амилоидозом при отсутствии достоверной взаимосвязи между длительностью заболевания и тяжестью периферической невропатии, что говорит о полиморфизме клинических проявлений, обусловленном мутацией гена транстиретина, определяющей особенности течения заболевания. Использованная шкала NIS более чувствительна при оценке тяжести дистальной симметричной соматической полиневропатии. Низкие показатели тяжести невропатии в группе с AL-амилоидозом объяснялись не только отсутствием у части пациентов клинических проявлений полиневропатии, но и наличием других клинических форм поражения ПНС — туннельной и автономной невропатии, которые не анализируются шкалой NIS.

Таким образом, во всех случаях дистальной симметричной полиневропатии имело место поражение как толстых хорошо миелинизированных (двигательных и проводящих глубокую чувствительность), так и тонких слабо миелинизированных (проводящих болевую и температурную чувствительность), а также немиелинизированных волокон автономной ПНС. Среди туннельных синдромов в обеих группах наиболее часто встречалось двустороннее поражение срединного нерва в области запястья — карпальный туннельный синдром. У пациентов с TTR-амилоидозом наряду

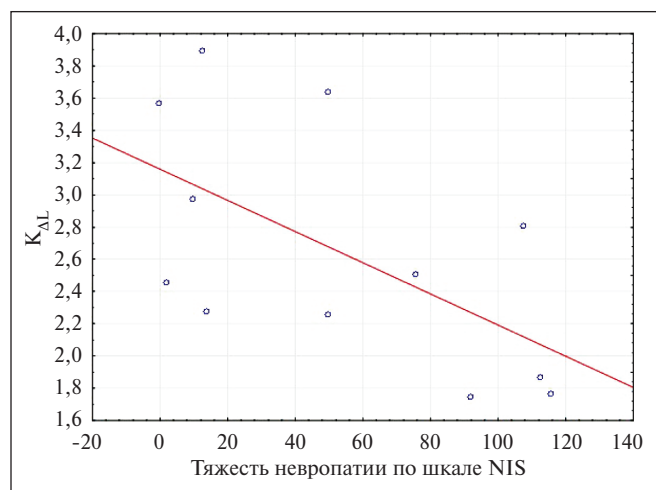


Рис. 4. Корреляция между значениями K_{AL} и тяжести невропатии по шкале NIS при TTR-амилоидозе

Fig. 4. Correlation between the anisotropy coefficient (K_{AL}) and NIS neuropathy severity in TTR-amyloidosis

с туннельной невропатией срединного нерва отмечалась компрессия локтевого нерва в области кубитального канала и малоберцового нерва в области фибулярного канала.

В настоящее время в клинической практике для оценки состояния тонких волокон периферических нервов все шире используется ЛКМ роговицы [9–11, 13–15]. К преимуществам метода относятся неинвазивность, а также детальная визуализация НВР, что обеспечивает большую чувствительность в диагностике невропатии тонких нервных волокон по сравнению с исследованием интраэпидермальных волокон в биоптатах кожного лоскута [13].

В данном исследовании у всех пациентов с системным амилоидозом были выявлены качественные изменения НВР в виде их патологической извитости и разнонаправленности. Для количественной оценки степени поражения НВР, в отличие от других исследований, использовался морфометрический анализ с расчетом коэффициентов анизотропии и симметричности направленности (K_{AL} и K_{sym} соответственно), позволяющий минимизировать погрешности, возникающие в процессе выбора точки получения конфокального изображения в пределах роговицы [11, 13, 16]. K_{AL} в числовом виде описывает наличие общего направления нервов на конфокальном снимке. При патологии усиливается извитость НВР, что приводит к уменьшению значения K_{AL} , а K_{sym} , наоборот, увеличивается [11]. По результатам проведенной ЛКМ роговицы, значение K_{AL} у пациентов с системным амилоидозом было меньше по сравнению с группой контроля, однако достоверных различий между группой контроля и пациентами с системным амилоидозом не выявлено, что, возможно, связано с индивидуальными и возрастными особенностями иннервации роговицы, а также полиморфизмом клинической картины поражения периферической нервной системы [11, 13, 17, 18]. В то же время в группе с TTR-амилоидозом наблюдалось снижение K_{AL} с увеличением тяжести периферической невропатии по шкале NIS, свидетельствующее о наличии связи поражения НВР и тонких волокон периферических нервов. В литературе отсутствуют данные по ЛКМ роговицы у пациентов с первичным AL-амилоидозом. В настоящей работе обнаружены качественные изменения НВР у пациентов данной группы. Встречаются отдельные наблюдения пациентов с TTR-амилоидозом, в ходе которых выявлено изменение структуры и функции НВР, коррелирующее с состоянием тонких волокон периферических нервов [10].

Отсутствие у ряда больных с системным амилоидозом выраженных нарушений в структуре НВР может быть обусловлено компенсаторными механизмами регенерации, так как известно, что НВР — активно регенерирующая структура [17, 19, 20].

Заключение. Для пациентов с системным амилоидозом характерен клинический полиморфизм поражения соматической и автономной ПНС. Метод ЛКМ роговицы информативен при качественной оценке состояния тонких волокон периферических нервов при системном амилоидозе, однако не позволяет установить нозологическую принадлежность невропатии.

Учитывая небольшую выборку пациентов и выраженный клинический полиморфизм проявлений со стороны ПНС, необходимы дальнейшие исследования для определения взаимосвязи состояния нервов роговицы и тонких волокон нервов конечностей при различных клинических формах периферической амилоидной невропатии.

1. Лысенко-Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;(1):13-24.
2. Лысенко-Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;(1):13-24 (In Russ.).
3. Виноградова ОМ. Первичный и генетический варианты амилоидоза. Москва: Медицина; 1980. 224 с. [Vinogradova OM. *Pervichnyj i geneticheskij varianty amiloidoza* [Primary and genetic variants of amyloidosis]. Moscow: Medicina; 1980. 224 p. (In Russ.)].
4. Glenner GG, Murphy MA. Amyloidosis. *J Neurol Sci*. 1989 Dec;94(1-3):1-28. doi: 10.1016/0022-510x(89)90214-1
5. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med*. Nov-Dec 2012;79(6):733-48. doi: 10.1002/msj.21352.
6. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000289
7. Chao C-C, Huang C-M, Chiang H-H, et al. Sudomotor innervation in transthyretin amyloid neuropathy: pathology and functional correlates. *Ann Neurol*. 2015 Aug;78(2):272-83. doi: 10.1002/ana.24438. Epub 2015 Jul 1.
8. Masuda T, Ueda M, Misumi Y, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2019;26(suppl 1):79-80. doi: 10.1080/13506129.2019.1583198
9. Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol*. 2019 Oct;39(5):578-88. doi: 10.1055/s-0039-1688994. Epub 2019 Oct 22.
10. Tavakoli M, Malik RA. Corneal Confocal Microscopy: A Novel Non-invasive Technique to Quantify Small Fibre Pathology in Peripheral Neuropathies. *J Vis Exp*. 2011 Jan 3;(47):2194. doi: 10.3791/2194
11. Rousseau A, Cauquil C, Dupas B, et al. Investigation O. Potential Role of *In Vivo* Confocal Microscopy for Imaging Corneal Nerves in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Sep 1;134(9):983-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1889
12. Новиков ИА, Махотин СС, Сурнина ЗВ. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника*. 2015;(3):23-5.
13. [Novikov IA, Mahotin SS, Surnina ZV. Calculation of anisotropy coefficients and directional symmetry of corneal nerves based on automated recognition of digital confocal images. *Medicinskaya tekhnika*. 2015;(3):23-5 (In Russ.)].
14. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):588-98. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037
15. Сурнина ЗВ. Состояние нервных волокон роговицы при сахарном диабете по данным световой и лазерной конфокальной микроскопии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2015.
16. [Surnina ZV. *Sostoyanie nervnykh volokon rogovicy pri saharnom diabete po dannym svetovoj i lazernoj konfokal'noj mikroskopii: Avtoref. diss. ... cand. med. nauk* [The state of the corneal nerve fibers in diabetes mellitus according to light and laser confocal microscopy: Autoref. diss. ... candidate of medical sciences]. Moscow; 2015 (In Russ.)].
17. Zhao C, Lu S, Truffert A, et al. Corneal Nerves Alterations in Various Types of Systemic Polyneuropathy, Identified by *In Vivo* Confocal Microscopy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 May;225(5):413-7. doi: 10.1055/s-2008-1027259
18. Wang EF, Misra SL, Patel DV. *In Vivo* Confocal Microscopy of the Human Cornea in the Assessment of Peripheral Neuropathy and Systemic Diseases. *BioMed Res Int*. 2015;2015:951081. doi: 10.1155/2015/951081. Epub 2015 Dec 7.
19. Аветисов СЭ, Новиков ИА, Махотин СС и др. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(4):5-14.
20. [Avetisov SE, Novikov IA, Mahotin SS, et al. A new principle of morphometric study of corneal nerve fibers based on confocal biomicroscopy in diabetes mellitus. *Vestnik oftalmologii*. 2015;131(4):5-14 (In Russ.)].
21. Румянцева ОА, Спивак ИА. Изменение морфологической структуры роговицы человека с возрастом. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2004;(4):158.
22. [Rumyantseva OA, Spivak IA. Changes in the morphological structure of the human cornea with age. *RMZh «Klinicheskaya oftalmologiya»*. 2004;(4):158 (In Russ.)].
23. Tervo T, Holopainen J, Belmonte C. Confocal Microscopy of Corneal Nerves — a Limited but Still Useful Technique to Evaluate Peripheral Neuropathies. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Sep 1;134(9):990-1. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.2178
24. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo T. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exper Eye Res*. 2003 May;76(5):521-42. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2
25. Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol*. 2019 Mar;97(2):137-45. doi: 10.1111/aos.13844. Epub 2018 Sep 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.07.2021/10.08.2021/13.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Зиновьева О.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Сафиулина Э.И. <https://orcid.org/0000-0002-1233-7626>

Щеглова Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-5611-4950>

Сурнина З.В. <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

Носовский А.М. <https://orcid.org/0000-0002-2657-2723>