

Сафиулина Э.И.¹, Зиновьева О.Е.¹, Рамеев В.В.², Козловская-Лысенко Л.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, ²кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5

Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе

Поражение периферической нервной системы может быть основным проявлением системного амилоидоза либо возникать на поздних стадиях заболевания на фоне полиорганной патологии. В зависимости от локализации отложений амилоида в периферической нервной системе развиваются фокальная, множественная мононевропатия, радикулопатия, полиневропатия, дисфункция вегетативной нервной системы, миопатия. Наиболее характерным симптомом при системном амилоидозе является сенсорно-моторная полиневропатия, сопровождающаяся в большинстве случаев вовлечением в патологический процесс вегетативных нервных волокон. Поражение периферической нервной системы в случаях системного амилоидоза носит прогрессирующий характер, приводя к инвалидизации пациента, что делает актуальной раннюю диагностику заболевания и его неврологических проявлений с последующим проведением патогенетической терапии.

Ключевые слова: системный амилоидоз; амилоидная невропатия; амилоидная миопатия; патогенез; клинические проявления; диагностика.

Контакты: Ольга Евгеньевна Зиновьева; zinovyevaolga@yandex.ru

Для ссылки: Сафиулина ЭИ, Зиновьева ОЕ, Рамеев ВВ, Козловская-Лысенко ЛВ. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):12–18.

Peripheral nervous system involvement in systemic amyloidosis

Safikulina E.I.¹, Zinovyeva O.E.¹, Rameev V.V.², Kozlovskaya-Lysenko L.V.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, ²Department of Internal Medicine, Occupational Diseases, and Pulmonology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²11, Rossolimo St., Build. 5, Moscow 119021

Peripheral nervous system involvement may be a main manifestation of systemic amyloidosis or occur in the later stages of the disease in the presence of multiple organ pathology. Focal, multiple mononeuropathy, radiculopathy, polyneuropathy, autonomic nervous system dysfunction, and myopathy develop depending on the localization of amyloid deposits in the peripheral nervous system. The most characteristic symptom in systemic amyloidosis is sensorimotor polyneuropathy accompanied in most cases by the involvement of autonomic nerve fibers in the pathological process. In cases of systemic amyloidosis, peripheral nervous system involvement is progressive, leading to disability, which makes the early diagnosis of the disease and its neurological manifestations and subsequent pathogenetic therapy relevant.

Keywords: systemic amyloidosis; amyloid neuropathy; amyloid myopathy; pathogenesis; clinical manifestations; diagnosis.

Contact: Olga Evgenyevna Zinovyeva; zinovyevaolga@yandex.ru

For reference: Safikulina EI, Zinovyeva OE, Rameev VV, Kozlovskaya-Lysenko LV. Peripheral nervous system involvement in systemic amyloidosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):12–18.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-12-18

Введение

Амилоидоз – собирательное понятие, объединяющее группу заболеваний, основу патогенеза которых составляет отложение в интерстиции патологического нерастворимого фибриллярного гликопротеина (амилоида). В строении амилоида доминируют бета-складчатая конформационная структура, высокая упорядоченность («кристалл на плоскости»), определяющие его специфическое свойство – способность к двойному лучепреломлению при окраске Конго красным, меняющим при наличии амилоида красный цвет на желто-зеленое свечение в поляризованном свете. Данное свойство в XIX в. впервые заметил немецкий патолог Р. Вир-

хов, выявивший способность амилоида окрашиваться сульфатированным йодом в сине-черный цвет, наподобие крахмала, и предложил термин «амилоидоз» (от греч. *amylon* – крахмал) [1–3].

Основой для образования амилоида являются белки-предшественники (80% массы амилоида), сегодня известно более 30 таких белков. У каждого белка существенно отличаются механизмы синтеза, утилизации, биологические функции, что определяет различия в клинических проявлениях и подходах к лечению амилоидоза. По этой причине разные формы амилоидоза рассматривают как разные заболевания и, согласно современной классификации (см. таб-

Современная классификация амилоидоза (с сокращениями), ВОЗ (1993) [1]

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при периодической болезни и синдроме Макла–Уэллса
AL	λ -, κ -легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных 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
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)
APrP ^{Sc}	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда–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)

лицу), обозначают аббревиатурой, составленной из названия белка-предшественника, специфичного для той или иной формы амилоидоза [1, 4].

Так, повышенная выработка легких или тяжелых цепей иммуноглобулинов у больных с моноклональными гаммапатиями может привести к развитию соответственно AL-амилоидоза (A – amyloid, L – light chains of immunoglobulins) и AH-амилоидоза (H – heavy chains of immunoglobulins), а транстиретин (ATTR), β -белок – к возникновению A β -амилоидоза при болезни Альцгеймера, синдроме Дауна и амилоидной ангиопатии мозговых сосудов. При системных формах амилоидоза белок-предшественник циркулирует в крови и вызывает поражение многих органов (почки, сердце, желудочно-кишечный тракт, орган зрения, периферическая нервная система). Локальная продукция белка-предшественника и последующее накопление амилоида способствуют развитию локального амилоидоза того или иного органа. В этом случае, как правило, белок-предшественник не поступает в системный кровоток, поэтому перехода локального амилоидоза в системный обычно не происходит.

Среди системных форм амилоидоза поражение периферической нервной системы наиболее характерно для транстиретинового (ATTR), аполипопротеинового A1 (AApoA1), гелсолинового (AGel) амилоидоза. Отложение патологического белка выявляется в эпиневррии, периневрии, эндоневрии, в мелких кровеносных сосудах (*vasa nervorum*) и капиллярах, приводя к прогрессирующей аксональной дегенерации вследствие ишемии и компрессии нервных волокон. Амилоид обнаруживается также в связочном

аппарате, вызывая сдавление нервов, что клинически проявляется туннельными невропатиями, а также в интрамуральных сплетениях, блуждающем нерве и автономных ганглиях, обуславливая вегетативную дисфункцию [5, 6]. Таким образом, поражение периферической нервной системы носит полиморфный характер, что не всегда позволяет на раннем этапе определить истинную причину клинических проявлений. Зачастую в случае прогрессирующей дистальной невропатии в рамках ATTR и других форм наследственного амилоидоза ошибочно диагностируют идиопатическую аксональную полиневропатию, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП), боковой амиотрофический склероз [7]. Ранняя диагностика системного амилоидоза и его неврологических проявлений, своевременное назначение патогенетической терапии позволят замедлить прогрессирование симптоматики и улучшить качество жизни пациентов.

Поражение периферической нервной системы при первичном AL-амилоидозе

Первичный AL-амилоидоз обусловлен приобретенной избыточной экспрессией легких цепей моноклонального иммуноглобулина вследствие возникновения аномального клона плазматических клеток в костном мозге. Средний возраст дебюта заболевания составляет 65 лет (у большинства пациентов – 50–67 лет). В США ежегодно AL-амилоидоз выявляется у 8 больных на 1 млн населения [1]. Заболевание характеризуется преимущественным поражением почек,

сердца, печени и желудочно-кишечного тракта. К наиболее частым проявлениям вовлечения периферической соматической нервной системы относятся сенсорно-моторная аксональная полиневропатия и карпальный туннельный синдром (КТС), как правило, возникающие спустя несколько лет после манифестации амилоидоза [2, 8, 9].

В случаях полиневропатии, встречающейся у трети пациентов, в клинической картине доминируют нарушения болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей, обусловленные поражением тонких нервных волокон и сопровождающиеся парестезиями и дизестезиями [10]. На более поздних стадиях поражаются толстые, хорошо миелинизированные нервные волокна, что проявляется нарушением глубокой чувствительности и развитием вялых дистальных парезов [8, 10, 11].

Для AL-амилоидоза характерен двусторонний КТС, встречающийся в 25% случаев [10, 12]. Его клинические проявления включают болевой синдром, чувствительные и двигательные нарушения в зоне иннервации срединного нерва. Также отмечаются вазомоторно-секреторно-трофические расстройства, что объясняется большим количеством вегетативных волокон в составе данного нерва. В некоторых случаях признаки туннельной невропатии возникают задолго до появления симптомов органного поражения [8].

При AL-амилоидозе описаны также множественная аксональная мононевропатия верхних конечностей, пояснично-крестцовая радикулопатия [8]. В редких случаях встречается краниальная невропатия с поражением обонятельного, глазодвигательного и лицевого нервов [13, 14].

Наряду с периферической соматической невропатией у 65% пациентов с AL-амилоидозом отмечаются симптомы поражения вегетативной нервной системы: тошнота, рвота, диарея, чередующаяся с констипацией; нарушение мочеиспускания, ортостатическая гипотензия и эректильная дисфункция [8]. К наиболее частым проявлениям автономной невропатии относится ортостатическая гипотензия, выявляемая, по еще не опубликованным данным В.В. Рамеева и соавт., у 47% пациентов на момент установления диагноза.

В редких случаях наблюдается ассоциированная с AL-амилоидозом миопатия, впервые описанная в 1929 г. немецким патологом О. Любаршем [15]. Отложения патологического белка выявляются преимущественно в соединительнотканной строме и сосудах перимизия и эндомизия [15, 16]. Для амилоидной миопатии характерна слабость проксимальных групп мышц ног, выявляемая при подъеме по лестнице, вставании из положения сидя. Нередко мышцы выглядят гипертрофированными, формируя иллюзию атлетического телосложения пациента [16, 17]. Эффект гипертрофии создает накопление в мышцах амилоида (псевдогипертрофия мышц). Также могут наблюдаться слабость мышц-сгибателей шеи, плечевого пояса, миалгии [18]. Описаны случаи, когда миопатический синдром отмечался в дебюте системного амилоидоза до развития полиорганного поражения, что затрудняло диагностику [17]. В клинической картине AL-амилоидоза возможно также сочетание миопатии и полиневропатии.

Накопление амилоида в мышцах языка приводит к макроглоссии, при этом резко нарушаются его функции — пациента беспокоят постоянные поперхивания, нечеткая речь, невозможность полностью закрыть рот. Перечисленные нарушения резко снижают социальную активность па-

циентов. Макроглоссию считают характерным проявлением AL-типа амилоидоза [2, 12].

Для AL-амилоидоза типично также поражение мускулатуры верхних отделов дыхательных путей, глотки, проявляющееся дисфагией и дисфонией [19].

Поражение периферической нервной системы при наследственном транстиретиновом амилоидозе

Наследственный ATTR-амилоидоз обусловлен мутацией в гене транстиретинола — транстиретинового белка, участвующего в переносе тироксина и ретинола. В настоящее время описано свыше 120 мутаций, большая часть из которых являются амилоидогенными, т. е. приводящими к развитию заболевания [20]. Распространенность наследственного ATTR-амилоидоза составляет примерно 1 на 1 тыс. в США и Европе [21]. Наибольшая частота заболевания отмечается в таких эндемичных странах, как Япония, Португалия и Швеция, где этот показатель варьируется от 0,9 до 204 : 1 млн человек, достигая 3,8–1631 : 1 млн в отдельных субрегионах [22].

Распределение амилоида и характер поражения органов и систем многие исследователи связывают с типом амилоидогенной мутации. У трети пациентов в клинической картине доминирует поражение периферической нервной системы — семейная амилоидная (транстиретиновая) полиневропатия (ТТР-САП); еще у трети преобладают кардиологические проявления — семейная амилоидная (транстиретиновая) кардиомиопатия. В остальных случаях наблюдается смешанный вариант поражения [20].

Основное клиническое проявление при ТТР-САП — первично аксональная прогрессирующая сенсорно-моторная полиневропатия в сочетании с автономными нарушениями. Впервые ТТР-САП была подробно описана португальским неврологом С. Andrade в период с 1939 по 1952 г. В конце 1939 г. в португальском рыбацком поселке Povo de Varzim С. Andrade наблюдал женщину 37 лет с быстро прогрессирующей невропатией, которая часто встречалась в этой местности. Несколько позже данная болезнь была выявлена также в других районах Португалии (Орого, Веира). К 1970 г. С. Andrade обобщил 284 наблюдения болезни в 173 семьях. Болезнь начиналась на 2–3-м десятилетии жизни, исподволь, неуклонно прогрессировала, приводя через 7–12 лет к летальному исходу, главным образом от кахексии или интеркуррентных инфекций [23]. До обнаружения в 1978 г. транстиретинола в составе амилоида этот вариант наследственного амилоидоза называли семейной амилоидной полиневропатией I (португальского) типа [24].

В большинстве случаев ТТР-САП обнаруживается мутация Val30Met с аутосомно-доминантным типом наследования [25]. Высокая распространенность этой мутации отмечается в Португалии, Японии и Швеции. В северной части Португалии частота Val30Met составляет 1 : 538, что существенно выше, чем в США — 1 : 1 млн до 1 : 100 тыс. населения [8].

Для эндемичных областей Португалии, Бразилии и Японии характерно раннее развитие полиневропатии (до 50 лет). В Швеции, Великобритании и Италии симптомы чаще появляются после 50 лет [20]. Для случаев раннего дебюта заболевания характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Степень пенетрантности мутации зна-

чительно варьируется. В Португалии у носителей мутации Val30Met заболевание развивается в 80% случаев, в то время как у носителей той же мутации из Швеции — только в 5–10% [8].

В дебюте заболевания пациентов беспокоят ощущения онемения, покалывания, жжения в стопах, усиливающиеся в вечернее время, нередко сопровождающиеся болевым синдромом [26, 27]. Эти симптомы связаны с поражением тонких немиелинизированных и слабомиелинизированных нервных волокон в составе периферических нервов, участвующих в проведении болевой и температурной чувствительности. По мере прогрессирования в патологический процесс вовлекаются толстые, хорошо миелинизированные нервные волокна, что приводит к нарушению глубокой чувствительности и мышечной слабости, наиболее выраженному в дистальных отделах с последующим распространением на проксимальные отделы конечностей. При клиническом обследовании выявляются ступняж, вследствие пареза мышц-разгибателей стоп; гипо- и атрофия межкостных мышц кистей, тенара и гипотенара. У пациентов могут наблюдаться деформации суставов, трофические язвы, цианотичность и снижение температуры кожных покровов кистей и стоп [8, 28]. Для раннего дебюта ТТР-САП характерно развитие автономных расстройств, таких как ортостатическая гипотензия, постпрандиальная диарея, рвота, гипо-/ангидроз, тазовые нарушения, эректильная дисфункция (в некоторых случаях она возникает еще до появления симптомов полиневропатии) [8]. Характерны нарушения внутрисердечной проводимости [7].

В случаях позднего дебюта ТТР-САП (после 50 лет) симптомы поражения вегетативной нервной системы менее выражены и развиваются отсроченно, нередко спустя 2–3 года после появления признаков соматической невропатии, однако затем быстро прогрессируют. Часто отмечается амилоидная кардиомиопатия, проявляющаяся застойной сердечной недостаточностью, нарушениями ритма, рефрактерными к лечению [7].

Реже в дебюте заболевания наблюдается КТС. Эта клиническая разновидность АТТР-амилоидоза, впервые описанная J.G. Rukavina и соавт. в 1956 г., считалась самостоятельным вариантом семейного амилоидоза и называлась семейной амилоидной невропатией II типа, пока не было показано, что развитие амилоидоза, как и в случае полиневропатии португальского типа, связано с отложением транскретина [3, 5].

Для данной формы характерны такие мутации, как Leu58His, Ile84Ser, Tyr114His [20]. У пациентов выявляют двусторонний КТС, а через 5–10 лет присоединяется генерализованная полиневропатия. Еще одной особенностью является тяжелое поражение сердца и почек. Больные погибают в основном от тяжелой сердечной и/или почечной недостаточности. Также отмечаются симптомы поражения глаз («мушки» перед глазами, прогрессирующее снижение остроты зрения) [3, 5].

Поражение скелетной мускулатуры при АТТР-амилоидозе носит вторичный характер вследствие денервации. Встречаются описания редких случаев отложения патологического белка в мышцах конечностей, хотя, как и при AL-амилоидозе, поражение сердечной мышцы выявляется часто [29].

Аполипопротеиновая А1 семейная амилоидная полиневропатия

ААpoA1-амилоидоз (ранее — семейная амилоидная полиневропатия III типа) с аутосомно-доминантным типом наследования впервые был описан Van Allen и соавт. в 1969 г. в 4 поколениях у 13 членов семьи, предки которой прибыли в штат Айова из Шотландии, Англии и Ирландии.

Аполипопротеин А1 — белок плазмы, синтезируемый в тонком кишечнике и печени, выполняющий функцию аккумуляции липидов в тканях с последующей их транспортировкой в печень. Аккумуляция липидов аполипопротеином А1 сопровождается разворачиванием вторичной структуры белка, в то время как для обеспечения транспортной функции необходима свернутая конформация. Способность аполипопротеина А1 к физиологическим конформационным перестройкам считают важной предпосылкой амилоидогенеза, реализуемой в случаях мутаций белка. Известны также формы наследственного амилоидоза, связанные с мутациями других аполипопротеинов — А2, А4, депозиция аполипопротеина SAA приводит к наиболее известной форме системного амилоидоза — вторичному АА-амилоидозу.

Амилоид откладывается в периферических нервах, спинномозговых корешках, симпатическом стволе, вегетативных ганглиях [8].

Основной и ранний симптом — дистальная полиневропатия с прогрессированием в проксимальном направлении, клинически проявляющаяся нарушением болевой и температурной чувствительности с дальнейшим развитием дистальных вялых парезов, гипотрофии мышц и вегетативной недостаточности [10]. Вторым важным признаком ААpoA1-амилоидоза является нефропатия. Практически у всех пациентов развивается уремия, являющаяся основной причиной смерти. При ААpoA1-амилоидозе страдают также печень, желудочно-кишечный тракт с развитием пептических язв [3, 5].

Гелсолиновая амилоидная полиневропатия

Наследственный AGel-амилоидоз с аутосомно-доминантным типом наследования, известный также как семейная амилоидная полиневропатия финского типа (IV тип), был описан J. Meretoja в 1969 г. у 10 больных из 3 семей, живущих в Kumenlaako и Näme, провинциях Финляндии, граничащих с Выборгским районом Ленинградской области. К 1976 г. J. Meretoja изучил 218 больных из 60 семей. Несколько клинических случаев описаны также в Японии, США и странах Европы, в том числе в Эстонии [3, 5, 30].

Гелсолин представляет собой белок цитоскелета, который в результате мутаций образует амилоидные отложения. Заболевание характеризуется клинической триадой — поражением краниальных нервов; роговицы, вследствие отложения амилоида в ее строме (решетчатая дистрофия), и кожи (дерматолиз). К ранним симптомам заболевания, возникающим в возрасте 25–30 лет (при гомозиготном состоянии — в 13 лет), относится дистрофия роговицы, проявляющаяся болью в глазах, слезотечением, фотофобией, прогрессирующим снижением остроты зрения [3, 5].

В последующем присоединяется медленно прогрессирующий двусторонний парез мимической мускулатуры, первоначально верхняя порция, затем — нижняя [5, 31]. На поздних стадиях заболевания в патологический процесс вовлекаются также подъязычный, языкоглоточный, блуждаю-

ший, а в редких случаях — вестибулокохлеарные нервы. Сенсорная полиневропатия развивается в возрасте 40–50 лет и сопровождается нарушениями глубокой чувствительности с развитием арефлексии и сенситивной атаксии [30]. Также при AGel-амилоидозе описаны КТС и периферическая вегетативная недостаточность [10].

Поражение кожи, вследствие инфильтрации амилоидом, приводит к ее повышенной растяжимости (блефарохалазис, отвисание кожи на лице, спине и т. д.) и атрофическим изменениям. Студенистая отечность лица и волосистой части головы с патологической растяжимостью и атрофией кожи придают лицу маскообразность и создают впечатление преждевременного старения [5, 31].

Диагностика

Диагностика поражения периферической нервной системы при системном амилоидозе является непростой задачей и во многом зависит от осведомленности врача. Особенно это касается редких наследственных форм амилоидоза.

Основными задачами невролога являются тщательный сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза и осмотр пациента, которые помогут предположить системный характер заболевания. К клиническим проявлениям амилоидного поражения периферической нервной системы относятся: полиневропатия, туннельные синдромы, краниальные невропатии, вегетативная дисфункция, а также сочетание соматической и вегетативной невропатии.

Необходимо проведение дифференциальной диагностики для исключения более частых причин полиневропатии — диабетическая, алкогольная, ХВДП. Последнюю необходимо отличать в первую очередь от АТТР-амилоидоза с поздним дебютом, для которого характерны наличие семейного анамнеза, неэффективность лечения глюкокортикоидами, отсутствие белково-клеточной диссоциации в цереброспинальной жидкости [7].

К инструментальным методам диагностики, позволяющим оценить функциональное состояние волокон периферических нервов, относят стимуляционную и игольчатую электромиографию (ЭМГ), вызванные кожные симпатические потенциалы (ВКСП), количественное сенсорное тестирование (КСТ). Стимуляционная ЭМГ позволяет диагностировать аксонопатию в виде снижения амплитуды моторных и сенсорных ответов, поражение миелиновой оболочки, проявляющееся снижением распространения возбуждения по нервам, а также их сочетание. Следует обратить внимание, что на самых ранних стадиях заболевания в первую очередь поражаются тонкие нервные волокна, поэтому стимуляционная ЭМГ может быть неинформативна. В этом случае целесообразно проведение КСТ [32].

При дебюте заболевания с вегетативных нарушений показаны ортостатическая проба, оценка вариабельности сердечного ритма и ВКСП. Для объективизации поражения скелетной мускулатуры используется игольчатая ЭМГ.

К новым диагностическим методам относится МР-нейрография. При исследовании нервов у пациентов с развернутой клинической картиной транстиретиновой полиневропатии, а также у асимптомных носителей амилоидогенной мутации выявляется утолщение нервных стволов по сравнению со здоровыми добровольцами, причем более выраженное в проксимальных сегментах нервов [33].

Для подтверждения диагноза системного амилоидоза обязательно проведение морфологической и/или генетической верификации. При подозрении на AL-амилоидоз исследуют биоптаты пораженных органов — почек, печени, при этом амилоид выявляется в 90–100% случаев. Информативными являются также менее инвазивная биопсия слизистой оболочки прямой кишки, аспирационная биопсия подкожной жировой клетчатки [12].

При наследственном АТТР-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 [7]. 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 [33].

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, в поляризованном свете они дают светло-зеленое свечение. При необходимости проводят протеомный анализ для установления белка-предшественника [12]. Параллельно с патогистологическим анализом при наследственных формах амилоидоза пациентам проводят генетическое тестирование для определения мутации в генах транстиретина, аполипопротеина, гелсолина.

При подозрении на системный амилоидоз необходим мультидисциплинарный подход к диагностике с привлечением нефролога, кардиолога, окулиста и других специалистов для оценки соматического статуса. Для выявления нарушений со стороны сердца используют электро- и эхокардиографию, холтеровское мониторирование, скintiграфию с пирофосфатом технеция. Также проводят контроль функции почек, УЗИ органов брюшной полости, офтальмологическое обследование.

Лечение

Системный амилоидоз длительное время считался неуклонно прогрессирующим заболеванием. В настоящее время выявление причин и ведущих патогенетических механизмов поражения органов и тканей позволило найти эффективные методы лечения.

Основной принцип терапии состоит в элиминации амилоидогенного белка из крови. Так, обнаружение ассоциации AL-амилоидоза с моноклональными гаммапатиями дало возможность успешно применять у этих больных курсы полихимиотерапии, направленные на подавление пролиферации патогенного клона плазматических клеток, синтезирующих амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов. Ранее средняя продолжительность жизни больных AL-амилоидозом не превышала 12 мес, в настоящее время 50% больных живут более 4 лет и 30% — более 9 лет.

С начала 1990-х годов для лечения наследственного АТТР-амилоидоза стали применять ортотопическую трансплантацию печени как средство устранения главного источника мутантного белка транстиретина. По данным Мирового регистра трансплантации, благодаря такому лечению 20-летняя выживаемость пациентов с транстиретиновым амилоидозом составила 55,3% [7]. Однако

трансплантация печени не может полностью остановить развитие заболевания. Показано, что депозиты уже образовавшегося амилоида способны прогрессировать за счет присоединения нормального немутантного белка транстиретина.

В последние годы появились методы медикаментозной стабилизации структуры белка транстиретина. Препараты тафамидис и дифлунизал обеспечивают стабилизацию молекулы транстиретина и препятствуют его распаду на амилоидогенные мономеры. Такая терапия эффективна на ранних стадиях заболевания. В соответствии с рекомендациями Европейского консенсуса тафамидис используется на I стадии ТТР-САП [7]. В 18-месячном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с мутацией Val30Met при раннем дебюте наблюдалось замедление прогрессирования заболевания на фоне приема тафамидиса по сравнению с группой плацебо. При неэффективности препарата производится трансплантация печени, а при тяжелой кардиомиопатии – и сердца [7]. Дифлунизал также был эффективен на фоне регулярного приема в течение 2 лет. У леченных им пациентов отмечалось замедление прогрессирования неврологического дефицита и улучшение качества жизни по сравнению с группой плацебо. Однако длительный прием дифлунизала, относящегося к группе нестероидных противовоспалительных препаратов, сопряжен с риском побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, печени и почек. В настоящее время продолжают исследования для оценки его безопасности у пациентов с ТТР-САП [7, 34].

Необходимо динамическое наблюдение асимптомных носителей мутации транстиретина, которое предполагает участие различных специалистов и проведение таких методов обследования, как количественное сенсорное и вегетативное тестирование, стимуляционная ЭМГ для выявления субклинической соматической и вегетативной невропатии. При подтверждении диагноза ТТР-САП назначают консервативное патогенетическое лечение [21].

В случаях AApoA1-амилоидоза были попытки применения трансплантации печени, однако эффективность ее не

доказана. Для Aβ2-microglobulin-амилоидоза специфического лечения также не существует [8].

Симптоматическая терапия системного амилоидоза включает лечение невропатической боли, противодиазепиновые средства. Для коррекции ортостатической гипотензии назначают препараты с минералокортикоидной активностью, при нарушениях сердечного ритма возможна профилактическая имплантация кардиостимулятора, деструкция стекловидного тела является показанием к витрэктомии [7]. В случаях туннельной невропатии проводится операция по декомпрессии нерва.

Заключение

Системный амилоидоз – гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся поражением различных органов и систем. Распространенными неврологическими симптомами являются прогрессирующая сенсорно-моторная полиневропатия и вегетативная дисфункция. Для AL-, ATTR- и AApoA1-амилоидоза характерна аксональная невропатия, тогда как для Aβ2-microglobulin-амилоидоза – первичное поражение периферического миелина быстропроводящих волокон [30]. Среди туннельных синдромов наиболее частым является КТС, что, возможно, связано с большей травматизацией срединного нерва вследствие постоянных сгибательных и разгибательных движений в области запястья.

У пациентов с Aβ2-microglobulin-амилоидозом ведущим неврологическим синдромом является множественная краниальная невропатия [3, 5]. Такой полиморфизм поражения периферической нервной системы при различных типах амилоидоза, вероятно, обусловлен различием свойств белков-предшественников и молекулярно-генетическими особенностями.

В связи с разнообразием клинических проявлений возникают трудности диагностики системного амилоидоза, что приводит к поздней верификации диагноза.

Эффективность лечения зависит от стадии заболевания, что делает особенно актуальной его раннюю диагностику. Дальнейшее изучение патогенеза системного амилоидоза позволит разработать новые, более эффективные методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Саркисова ИА. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист. 2006;(4):35-41. [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Sarkisova IA. Amyloidosis: diagnosis and treatment. *Klinitsist*. 2006;(4):35-41. (In Russ.)].
2. Рыжко ВВ, Клодзинский АА, Варламова ЕЮ и др. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и собственные наблюдения. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(1):47-55. [Ryzhko VV, Klodzinski AA, Varlamova EYu, et al. Difficulties of diagnosis and treatment of AL-amyloidosis: literature review and own observations. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2009;2(1):47-55. (In Russ.)].
3. Виноградова ОМ. Первичный и генетический варианты амилоидоза. Москва: Медицина; 1980. 224 с. [Vinogradova OM. *Pervichnyi i geneticheskii varianty amiloidoza* [Primary and genetic variants of amyloidosis]. Moscow: Meditsina; 1980. 224 p.]
4. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016 Jun 25; 387(10038):2641-2654. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X. Epub 2015 Dec 21.
5. Glenner GG, Murphy MA. Amyloidosis of the nervous system. *J Neurol Sci*. 1989 Dec; 94(1-3):1-28.
6. Ikeda S, Yanagisawa N, Hongo M, et al. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis: A correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. *J Neurol Sci*. 1987 Jun;79(1-2):129-39.
7. 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:S14-26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000289.
8. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med*. 2012 Nov-Dec;79(6):733-48. doi: 10.1002/msj.21352.
9. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of Patients with Primary Systemic Amyloidosis Who Present with Dominant Neuropathy. *Am J Med*. 1998 Mar;104(3):232-7.
10. Pearson KT, Vota S. Amyloidosis and its management: Amyloid neuropathies. *Curr Probl Cancer*. 2016 Sep-Dec;40(5-6):198-208. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2016.08.001. Epub 2016 Aug 30.
11. Matsuda M, Gono T, Morita H, et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol*. 2011 Apr; 18(4):604-10. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03215.x. Epub 2010 Sep 23.
12. Козловская Л, Рамеев В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению

- системного амилоидоза (AA, AL). Москва: Научное общество нефрологов России. 2014. С. 4-28. [Kozlovskaya L, Rameev V. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sistemnogo amiloidoza (AA, AL)* [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis (AA, AL)] [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis (AA, AL)]. Moscow: Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. 2014. P. 4-28.]
13. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, et al. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol*. 1979 Jul;6(1):1-7.
14. Traynor AE, Gertz MA, Kyle RA. Cranial neuropathy associated with primary amyloidosis. *Ann Neurol*. 1991 Apr;29(4):451-4.
15. Gertz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jun;60(6):655-60.
16. Chapin JE, Kornfeld M, Harris A. Amyloid myopathy: characteristic features of a still underdiagnosed disease. *Muscle Nerve*. 2005 Feb;31(2):266-72.
17. Manoli I, Kwan JY, Wang Q, et al. Chronic myopathy due to immunoglobulin light chain amyloidosis. *Mol Genet Metab*. 2013 Apr;108(4):249-54. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.01.015. Epub 2013 Feb 4.
18. Prayson RA. Amyloid myopathy: clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*. 1998 May;29(5):463-8.
19. Muchtar E, Derudas D, Mauermann M, et al. Systemic Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis-Associated Myopathy: Presentation, Diagnostic Pitfalls, and Outcome. *Mayo Clin Proc*. 2016 Oct;91(10):1354-1361. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.027.
20. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):1036-43. doi: 10.1136/jnnp-2014-308724. Epub 2015 Jan 20.
21. Obici L, Kuks JB, Buades J, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1:S27-35. doi: 10.1097/WCO.0000000000000290.
22. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF, et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):111-112. doi: 10.1080/13506129.2017.1292903.
23. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952 Sep;75(3):408-27.
24. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978 Sep;75(9):4499-503.
25. Cruz MW, Schmidt H, Botteman MF, et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):109-110. doi: 10.1080/13506129.2017.1292902.
26. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1086-97. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0.
27. Ng Wing Tin S, Plante-Bordeneuve V, Salhi H, et al. Characterization of Pain in Familial Amyloid Polyneuropathy. *J Pain*. 2015 Nov;16(11):1106-14. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.010. Epub 2015 Aug 18.
28. Benson MD. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Dec;17(6):909-27.
29. Yamada M, Tsukagoshi H, Hatakeyama S. Skeletal muscle amyloid deposition in AL-(primary or myeloma-associated), AA-(secondary), and prealbumin-type amyloidosis. *J Neurol Sci*. 1988 Jun;85(2):223-32.
30. Kiuru-Enari S, Somer H, Seppäläinen AM, et al. Neuromuscular pathology in hereditary gelsolin amyloidosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Jun;61(6):565-71.
31. Babaei-Ghazani A, Eftekharsadat B. Familial amyloid polyneuropathy type IV (finnish) with rapid clinical progression in an Iranian woman: a case report. *Iran J Med Sci*. 2016 May;41(3):241-4.
32. Chao CC, Huang CM, Chiang HH, 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.
33. Kollmer J, Sahn F, Hegenbart U, et al. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy MR neurography vs clinicopathologic tools. *Neurology*. 2017 Aug 1;89(5):475-484. doi: 10.1212/WNL.0000000000004178. Epub 2017 Jul 5.
34. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial C. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 25;310(24):2658-67. doi: 10.1001/jama.2013.283815.

Поступила 24.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.