

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.8-003.821

**И.А. Григорова, В.И. Сало, Л.В. Тихонова,  
Ж.В. Копитько, Е.А. Кельгина**

*Харьковский национальный медицинский университет*

### НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АМИЛОИДОЗА

Рассмотрены вопросы поражения нервной системы при амилоидозе: этиологические аспекты, теории патогенеза, классификации, клиническая картина, методы диагностики. Описаны четыре случая первичного генерализованного амилоидоза без наследственной отягощённости. У всех больных наблюдались различные дисфункции вегетативной нервной системы: импотенция, сфинктерные расстройства, дистально-проксимальные нарушения температурной чувствительности и потоотделения. На ранних этапах заболевания, до развития других клинических проявлений, этиологию определить чрезвычайно трудно.

**Ключевые слова:** амилоидоз, полинейропатия, этиология, диагностика, лечение.

Амилоидоз нервных стволов впервые был описан в 1957 г., однако чётких клинических диагностических критериев не выработано. Прижизненная диагностика затруднена, поэтому о распространённости данного заболевания судят главным образом на основании разработки секционного материала. Частота встречаемости амилоидоза – не менее 1 случая на 50 000 (в основном возникает после 60 лет) [1–3].

Амилоидоз объединяет ряд системных и локальных болезней, которые характеризуются отложением в межклеточной ткани белковых масс, обладающих двойным лучепреломлением в поляризованном свете и постепенно приводящих к нарушению функции поражённых органов. Установлено, что амилоидоз является внеклеточным диспротеинозом, протекающим с глубоким нарушением белкового обмена и накоплением в тканях белковых веществ с характерными физико-химическими свойствами [4, 5].

Единой классификации амилоидоза не существует. Различные его формы (виды, типы) выделяют, руководствуясь такими при-

знаками, как возможная причина возникновения (первичный, вторичный, старческий, семейный амилоидоз), специфичность белка (AL- и AA-амилоид), распространённость (системный или генерализованный, локальный), своеобразии проявлений в связи с преимущественным поражением определённых органов и систем (нейропатический, кардиопатический, нефропатический, гепатопатический и т. п.) [1, 6–8].

В 1961 г. Г.В. Бриггс восполнил классификацию амилоидоза, разделив его на следующие формы:

- первичный амилоидоз, по-видимому, представляющий собой врождённую ферментопатию, наследуемую аутосомно-доминантным путём (возможно, имеется несколько форм врождённого амилоидоза);
- вторичный амилоидоз, возникающий на фоне длительных хронических заболеваний, характеризующихся распадом тканей и всасыванием продуктов распада (при туберкулезе лёгких и других органов, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите и др.) или значительными иммунопатологи-

© И.А. Григорова, В.И. Сало, Л.В. Тихонова и др., 2012

ческими нарушениями (неспецифический язвенный колит, сывороточная болезнь и т. д.);

- идиопатический амилоидоз – см. первичный;
- старческий амилоидоз.

Существует ряд общих признаков, которые объединяют амилоидоз: диспротеинемия, которая является выражением нарушенного обмена, а возможно, и особенностей процесса обновления белков тела; единая роль трансформации клеток РЭС в возникновении фибриллярной структуры амилоида, независимо от того, является ли эта трансформация реактивной, неопластической или обусловленной генетически; предшествующие появлению амилоида субмикроскопические изменения элементов системы соединительной ткани; единая субмикроскопическая структура амилоида.

К наиболее частым проявлениям амилоидоза нервной системы относят следующие:

- периферическую полиневропатию (ощущение жжения, покалывания, «мурашек» в конечностях, нарушение чувствительности);
- нарушения вегетативной нервной системы (головные боли, головокружение, потливость);
- ортостатическую гипотензию;
- импотенцию;
- сфинктерные расстройства (недержание мочи, кала).

Поражение периферической нервной системы проявляется в виде амилоидной полинейропатии и в клинической картине, это может быть акцентом проявления заболевания. Наряду с преимущественным поражением периферической нервной системы в форме дистальных полинейропатий, отмечается поражение центральной. Амилоид выявляют не только в дистальных нервах, но и спинальных и симпатических ганглиях, спинальных корешках, передних и задних рогах спинного мозга. Проявления поражения головного мозга и субарахноидального пространства встречается намного реже, в виде пресенильной и сенильной деменции.

Основным звеном патогенеза неврологических симптомов при амилоидозе являются изменения со стороны сосудов и последующая ишемия, инфильтрация нервов амилоидом с компрессией нервных волокон и воз-

никающие токсико-обменные нарушения с воспалительными расстройствами в нервной ткани [6, 9, 10].

Электромиографические показатели амилоидной полинейропатии изучены мало. В одном из наблюдений отмечаются потенциалы фибрилляций при нормальной дистальной латентности и скорости проведения импульса, в другом – заметное снижение скорости проведения по двигательным аксонам дистальных нервов конечностей. Эти показатели указывают на дегенерацию аксонов и сегментарную демиелинизацию. Некоторые авторы отмечают уязвимость миелиновой оболочки как при наследственных семейных амилоидных полинейропатиях, так и при первичном генерализованном амилоидозе (ПГА). Демиелинизация связана, по-видимому, с генетической дефектностью и с биохимическим метаболическим дефектом при синтезе миелина при амилоидозе. При первичном генерализованном амилоидозе изменения в ликворе характеризуются увеличением содержания белка от 0,6 до 3,0 %, повышением давления до 300 мм водн. ст., иногда плеоцитозом.

Полинейропатии при ПГА встречаются у 15–47 % больных. У 70 % больных амилоидная полинейропатия сочетается с поражением пищеварительного тракта, что предположительно связано с поражением нервных сплетений кишечника. У 5 % от общего числа амилоидозов нейропатические расстройства могут носить манифестный характер, у остальных они проявляются в среднем в течение восьми лет с момента заболевания. Висцеральная патология, резистентная к лечению, при амилоидозе проявляется со стороны пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы (65–75 %) [11, 12].

В клинике ПГА преобладают сенсорные нарушения восходящего характера, чаще в нижних конечностях. Заболевание развивается медленно, с постепенным распространением парестезий от дистальных отделов к проксимальным. Характерна мозаичность сенсорных нарушений на различных участках конечностей, и только с длительностью процесса исчезают все виды чувствительности. Двигательные нарушения возникают одновременно, но в сопоставлении с чувствительными расстройствами они менее выражены. Постепенно развиваются фибрилляр-

ные и фасцикулярные подёргивания, мышечные атрофии в нижних конечностях создают дистальную, затем проксимальную слабость. Нередко развивается перонеальная походка. В дальнейшем формируется вялый паралич в конечностях с выпадением сухожильных рефлексов. У многих больных отмечаются сегментарные и надсегментарные вегетативные расстройства. К числу последних относятся раннюю импотенцию, нарушения потоотделения, ортостатическую гипотонию, температурную асимметрию, асимметрию зрачков с вялой реакцией на свет. Часто наблюдается чередование запора и поноса, обусловленное нарушением всасывания при поражении амилоидом ворсинок и стенок кишечника, особенно если амилоид откладывается в его нервных сплетениях. Отмечаются сфинктерные нарушения, трофические язвы.

По семейной форме амилоидные полинейропатии делятся на четыре группы:

*первая группа* – преимущественно поражены периферическая и вегетативная нервная система. Нижние конечности страдают больше, чем верхние. Среди висцеральных проявлений болезни наиболее частым являются нарушения со стороны пищеварительного тракта: частый жидкий стул (до 20 раз и более в сутки) с обильной слизью. Однако боли в животе при этом отсутствуют, отмечается лишь небольшое его вздутие. Характерна резкая атония сфинктеров, прямой кишки, а иногда и парез кишечника;

*вторая группа* – нейропатия рук, часто в сочетании с синдромом запястья, большей выраженностью со стороны внутренних органов, а также глазных симптомов;

*третья группа* – нейропатия развивается сначала в руках, затем в ногах, поражения вегетативной нервной системы редкие, частая встречаемость язвенных процессов в пищеварительном тракте, нефропатия, поражения сердца, глаз и органов слуха;

*четвертая группа* – решётчатая дистрофия роговицы, краниальная нейропатия, поражение кожи. Висцеральная патология встречается редко.

Во всех группах процесс носит генерализованный характер с аутосомно-доминантным типом наследования. Во многих случаях прослеживалась этническая и территориальная зависимость. Болезнь возникает не ранее

20-летнего возраста. Ведущим её признаком является полинейропатия, которая в разных группах отличается по времени начала, преимуществу локализации и степени выраженности [11, 12].

За 10-летний период нами наблюдались четверо мужчин в возрасте от 54 до 63 лет с диагнозом первичный генерализованный амилоидоз без наследственной отягощённости. Диагноз был подтверждён при исследовании биоптата желудка и кожного нерва бедра методом люминесцентной и поляризационной микроскопии. У двух больных заболевание начиналось постепенно, с явлений поражения пищеварительного тракта, к которым присоединились (через 3–9 лет) признаки медленно нарастающей полинейропатии и дисфункции вегетативной нервной системы. У каждого из этих больных в различной степени выраженности отмечались дистальные сенсорные нарушения в нижних конечностях, сопровождающиеся парестезиями, вегеталгиями, гиперестезией болевой и температурной чувствительности по полиневритическому типу, а также двигательными нарушениями с заметными признаками периферического пареза. В анамнезе удалось уточнить, что сенсорные расстройства наступили на один-два года раньше.

У одного больного, наряду с поражением пищеварительного тракта, превалировало поражение сердца с явлениями миокардита, нарушением ритма, блокадой пучка Гиса. После семи лет заболевания больной начал отмечать «онемение, ползание мурашек в ногах», ещё через год присоединилась слабость в ногах. На девятом году появились «онемение и слабость в руках», изменение речи. В неврологическом статусе отмечались дизартрия, увеличение языка, мозаичная гиперестезия на языке, высокий полинейропатический тип расстройства чувствительности и периферический тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях. Смерть наступила через два года от сердечной недостаточности. При вскрытии – обширный амилоидоз миокарда, периферических нервов и языка.

У всех больных наблюдались различные дисфункции вегетативной нервной системы: импотенция, сфинктерные расстройства, дистально-проксимальные нарушения температурной чувствительности и потоотделения,

диспептические проявления с чередованием запора и поноса. У одного больного отмечались смешанные вегетососудистые пароксизмы с фобическим состоянием, панические кризы.

Электромиографическое обследование во всех случаях показало наличие потенциалов фибрилляций, укорочение потенциалов двигательных единиц, снижение скорости проведения по двигательным аксонам до  $(17 \pm 1,2)$  м/с. В крови умершего больного отмечалось: Hb – 86/л, эритроциты –  $3,0 \cdot 10^{12}$ , СОЭ – 45 мм/ч, общий белок – 109, альбумины – 13 %, глобулины  $\alpha_1$  – 4,3 %,  $\alpha_2$  – 7 %,  $\beta$  – 5,3 %,  $\gamma$  – 70,4 %; в моче – протеинурия до 10 г/л, цилиндрурия.

У двух больных в крови, за исключением СОЭ, повышенной до 20 мм/ч, без особенностей.

Таким образом, при предварительной диагностике амилоидной полинейропатии необходимо учитывать совокупность следующих клинических показателей:

- наследственность (чаще аутосомно-доминантный тип наследования) или спорадическую форму генетического заболевания;
- глоссомегалию с дисфагией, дизартрией; увеличение лимфатических узлов;
- поражения пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек, органов зрения и слуха;
- восходящий характер полинейропатий;
- туннельные синдромы (чаще запястья);
- краниальную нейропатию, поражение головного и спинного мозга.

Если нейропатия присоединяется в развёрнутой стадии заболевания, то диагностика

упрощается. В начале заболевания до развития других клинических проявлений этиологию определить трудно. Необходимо помнить, что только заметное накопление амилоида в органах и тканях вызывает нарушения их функции.

Биопсия органа и ткани – наиболее ценный и объективный метод диагностики амилоидоза.

Специфического лечения амилоидоза нет. Назначают симптоматические средства, физиотерапию, диету. Диета щадящая, включающая продукты, содержащие большое количество крахмала, солей калия, витамина С. Рекомендуются употребление сырой печени (до 100 г в день, повторными многомесячными курсами). Основной способ лечения амилоидных полинейропатий – назначение кортикостероидов (глюкокортикоиды противопоказаны и при наличии нефротического синдрома), антиоксидантов, цитостатиков, препаратов, улучшающих микроциркуляцию, поливитаминов, антихолинэстеразных средств. Рациональная терапия предусматривает назначение цитостатиков и некоторых иммуномодуляторов (в частности, активаторов фагоцитоза).

Таким образом, амилоидоз является тяжёлым мультисистемным заболеванием, представляющим трудности в диагностике и лечении, с высоким уровнем летальности. Однако улучшение качества обследования больных, выявление заболевания на ранних стадиях и назначение адекватной терапии позволит улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

### Список литературы

1. Яхно Н. Н. Болезни нервной системы : руководство для врачей / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман // Медицина. – 2005. – Т. 1. – С. 490–491.
2. Варшавский В. А. Значение и методы морфологической диагностики амилоидоза в современной медицине / В. А. Варшавский, Е. П. Проскурнева // Практическая нефрология. – 1998. – № 2. – С. 24–26.
3. Сигидин Я. А. Диффузные болезни соединительной ткани / Я. А. Сигидин, Н. Г. Гусева, М. М. Иванова. – М. : Медицина, 2000. – 544 с.
4. Ильина Н. А. 25 лет наблюдения за больной с генерализованной формой семейного амилоидоза / Н. А. Ильина, А. В. Недоступ // Терап. архив. – 1998. – № 1. – С. 63–70.
5. Козловская Л. В. Амилоидоз / Л. В. Козловская // Терап. архив. – 1998. – № 6. – С. 62–70.
6. Виноградова О. М. Первичный и генетические варианты амилоидоза / О. М. Виноградова. – М. : Медицина, 1980. – 224 с.
7. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом / Л. Н. Кочубей, О. М. Виноградова, В. В. Серов, Н. А. Васильева // Терап. архив. – 1993. – № 6. – С. 48–54.

8. Шишкин А. Н. Амилоидоз / А. Н. Шишкин // Врач. ведомости. – 2001. – № 4. – С. 33–41.
9. Plante-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy / V. Plante-Bordeneuve, G. Said // Lancet Neurol. – 2011 Dec. – Vol. 10 (12). – P. 86–97.
10. Rajani B. Peripheral nerve amyloidosis in sural nerve biopsies: a clinicopathologic analysis of 13 cases / B. Rajani, V. Rajani, R. A. Prayson // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124 (1). – P. 114–118.
11. Tracy J. A. Primary amyloidosis presenting as upper limb multiple mononeuropathies / J. A. Tracy, P. J. Dyck, P. J. Dyck // Muscle Nerve. – 2010 May. – Vol. 41 (5). – P. 5–17.
12. Amyloidosis / M. A. Gertz, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, S. R. Hayman // Best. Pract. Res. Clin. Haematol. – 2005. – Vol. 8. – P. 709–727.

***I.A. Григорова, V.I. Сало, L.V. Тихонова, Ж.В. Копітько, К.А. Кельгіна***  
**НЕВРОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ АМІЛОЇДОЗУ**

Розглянуто питання ураження нервової системи при амілоїдозі: етіологічні аспекти, теорії патогенезу, класифікації, клінічна картина, методи діагностики. Описано чотири випадки первинного генералізованого амілоїдозу без спадкової обтяженості. У всіх хворих спостерігалися різні дисфункції вегетативної нервової системи: імпотенція, сфінктерні розлади, дистально-проксимальні порушення температурної чутливості й потовиділення. На ранніх етапах захворювання, до розвитку інших клінічних проявів, етіологію визначити надзвичайно важко.

**Ключові слова:** амілоїдоз, полінейропатія, етіологія, діагностика, лікування.

***I.A. Grigorova, V.I. Salo, L.V. Tihonova, J.V. Kopitko, K.A. Kelgina***  
**NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF AMYLOIDOSIS**

This article addresses the following questions concerning neurological manifestations of amyloidosis: etiological aspects, theories of the pathogenesis, classification, clinical presentation and diagnostic. It describes four different cases with regard to primary non-hereditary systemic amyloidosis. All patients showed different autonomic nervous system dysfunction including impotence, sphincter disturbances, distal-proximal temperature sensitivity disorders and sweating. Unfortunately, it is extremely difficult to determine etiology in the early stages of the disease, before the onset of other clinical manifestations.

**Key words:** amyloidosis, polyneuropathies, etiology, diagnosis, treatment.

*Поступила 29.02.12*