

Клинические проявления нейропатии малых волокон у больных с саркоидозом легких

Н.Ю. Басанцова^{1,2}, Ю.С. Зинченко^{1,2}, В.А. Шапкина³,
А.А. Старшинова¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Clinical manifestations of small fiber neuropathy in patients with pulmonary sarcoidosis

N. Basantsova^{1,2}, U. Zinchenko^{1,2}, V. Shapkina³, A. Starshinova¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

³ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Саркоидоз легких, являясь иммуноопосредованным заболеванием неизвестной этиологии, приводит к развитию системного поражения внутренних органов. В последние годы большое внимание уделяется развитию такого осложнения, как нейропатия малых волокон (НМВ), которая характеризуется поражением тонких нервных волокон наименьшего диаметра, широко представленных в коже, слизистых оболочках и внутренних органах. К наиболее распространенным клиническим проявлениям НМВ относят болевой синдром и разнообразные нарушения работы внутренних органов, однако данная патология требует дальнейшего изучения в связи со сложностью диагностики и с широким спектром функций, выполняемых нервными волокнами малого диаметра. **Цель исследования:** выявление клинических проявлений нейропатии малых волокон при саркоидозе в структуре аутоиммунного/провоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА). **Материалы и методы.** В 2018–2019 гг. проведено исследование с участием 25 больных, страдающих саркоидозом легких, и

73 здоровых добровольцев. Проводился стандартный комплекс обследований с применением рентгенологических, морфологических, бактериологических и молекулярно-генетических методов. Для клинической верификации НМВ был использован валидизированный «Опросник для выявления нейропатии малых волокон» («Small fiber neuropathy screening list», SFN-SL). Также использовался «исследовательский опросник АСИА» ("ASIA research Questionnaire"), где оценивались потенциальные триггеры и симптомы развития аутоиммунной реакции. **Результаты исследования.** До 60% пациентов с саркоидозом отмечают наличие хотя бы одной жалобы, которая может быть ассоциирована с НМВ. К наиболее частым жалобам относились нарушения функции сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, наблюдалось поражение кожи и офтальмологическая патология. В 20% случаев пациенты отмечали постоянное присутствие и значительную выраженность симптомов. Также была выявлена положительная корреляция между показателями шкалы SFN-SL и частой встречаемостью АСИА-симптомов

(коэффициент корреляции Спирмена, $p=0,038$; $r=0,372$; 95% CI 0,1976–0,7538), что позволяет предположить иммуноопосредованный генез данного осложнения.

Выводы. У пациентов с саркоидозом легких возможно развитие нейропатии малых волокон в результате системного иммуноопосредованного повреждения нервной ткани. К наиболее распространенным симптомам данного осложнения можно отнести нарушения вегетативной регуляции различных внутренних органов и систем. Применение валидизированных опросников помогает установить выраженность и тяжесть нейропатии малых волокон, что может быть показанием к гистологической верификации диагноза и назначению патогенетической терапии.

Ключевые слова: саркоидоз, аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами, АСИА, полинейропатия, нейропатия малых волокон, аутоиммунитет

Summary

Pulmonary sarcoidosis, as an immune-mediated disease of unknown etiology, leads to the development of systemic complications with the internal organ dysfunction. Nowadays, much attention has been paid to the development of such complication as a small fiber neuropathy (SFN), which is characterized by dysfunction of the smallest nerve fibers, widely present in the skin, mucous membranes and internal organs. The most common clinical manifestations of SFN include pain and various disorders of the internal organs, however, this pathology requires further study due to the complexity of diagnosis and a wide range of functions performed by small nerve fibers. **Aim:** to identify the clinical manifestations of small fiber neuropathy in sarcoidosis in the structure of autoimmune/proinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). **Materials and methods.** 25 patients with pulmonary sarcoidosis and 73 healthy volunteers were included in the study in 2018–2019. A standard set of examinations was performed using X-ray, morphological, bacteriological and molecular genetic methods.

For clinical verification of the SFN, the “Small Fiber Neuropathy Screening List” (SFN-SL) was used. An “ASIA research Questionnaire” was also used to evaluate potential triggers and symptoms of an autoimmune reaction. **Results of the study.** Up to 60% of patients with sarcoidosis report the presence of at least one complaint, which may be associated with SFN. The most frequent complaints included dysfunctions of the cardiovascular and musculoskeletal system, gastrointestinal tract, skin lesions and ophthalmic pathology were also observed. In 20% of cases, patients noted the constant presence and significant severity of at least one of these symptoms. A positive correlation was found between the SFN-SL score and the incidence of the most common ASIA symptoms (Spearman's correlation coefficient, $p = 0.038$, $r = 0.372$, 95% CI –0.1976 to 0.7538), which suggests the immune-mediated genesis of this complication. **Conclusion.** In patients with pulmonary sarcoidosis, small fibers neuropathy may develop as a result of systemic immune-mediated damage to nerve tissue. The most common symptoms of this complication were autonomic dysfunction of various internal organs and systems. The use of validated questionnaires helps to establish the severity of neuropathy of small fibers, which may be an indication for histological verification of the diagnosis and the prescription of pathogenetic treatment.

Keywords: sarcoidosis, autoimmune/inflammatory syndrome, induced by adjuvants, ASIA, polyneuropathy, small fiber neuropathy, autoimmunity

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

The work is supported by grant from the Government of the Russian Federation (contract № 14.W03.31.0009 of 13.02.2017) on granting for state support of scientific research conducted under the supervision of leading scientists.

Введение

У пациентов с саркоидозом органов дыхания наблюдается развитие системных полиорганных нарушений, значительно снижающих качество жизни и ухудшающих прогнозы заболевания. Одним из наиболее важных из них является поражение нервной системы с вовлечением нервных волокон наименьшего диаметра, что носит название нейропатии малых волокон (НМВ) [1–4].

Поскольку при саркоидозе органов дыхания наблюдается нарушение работы как В-, так и Т-клеточного звена иммунитета [5–8], развитие НМВ при данной патологии рассматривается как проявление цитокин-опосредованного воспаления, что характерно для различных аутоиммунных заболеваний. Так, поражение нервных волокон малого диаметра описывается при системной красной волчанке, синдроме Шегрена, фибромиалгии [9, 10]. Учитывая значительную роль генетической предрасположенности и воз-

можную провоцирующую роль экзогенных триггерных факторов в развитии данного осложнения, НМВ у больных с саркоидозом может рассматриваться в рамках «аутоиммунного/воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами» (АСИА) [11].

Изучение нейропатии при саркоидозе сопряжено со значительными трудностями. Это связано с различиями в распространенности основного заболевания, составляющего в Российской Федерации от 22 до 47 случаев на 100 тыс. человек, в Японии — 1 случай на 100 тыс. человек, тогда как в скандинавских странах саркоидоз легких может достигать 63 больных на 100 тыс. человек [12]. Таким образом, частота и выраженность неврологических осложнений в различных странах может варьировать в широких пределах. Саркоидоз легких является заболеванием с ярко выраженной генетической предрасположенностью [13–15], и это также может существенно влиять на частоту НМВ в популяции, что требует дальнейшего изучения. НМВ может проявляться не только в виде нейропатических болей и парестезий, а также в виде нарушения вегетативной регуляции внутренних органов, что может быть не отмечено лечащим врачом и, следовательно, не послужит поводом для обращения к неврологу и проведения дополнительных обследований [16–20].

В настоящий момент в медицинском сообществе отсутствуют общепринятые критерии диагностики НМВ. Представление о наличии у больного поражения малых нервных волокон формируется преимущественно на основании клинических критериев, таких как данные неврологического осмотра и опроса пациента по валидизированным шкалам (например, Small fiber neuropathy screening list) [19, 21–26]. Дополнительно может быть проведена электронейромиография для исключения поражения крупных нервных стволов, при этом диагностика непосредственно НМВ при проведении рутинного электрофизиологического исследования не представляется возможной. «Золотым стандартом» диагностики является проведение иммунофлюоресцентного или иммуногистохимического анализа биоптата кожи с подсчетом плотности интраэпидермальных нервных волокон, однако данная методика требует специального обучения персонала, специального оборудования, существенных экономических и временных затрат [27–36]. У больных с саркоидозом легких гистологические исследования плотности малых нервных волокон носят противоречивый характер, зачастую не проводится корреляция морфологических результатов с клинической составляющей, а также оценка наличия и выраженности аутоиммунного компонента заболевания. При этом изучение НМВ при саркоидозе в российской популяции практически не проводилось, в связи с чем отсут-

ствуют данные об истинной частоте и выраженности данного осложнения.

Цель исследования

Выявление клинических проявлений нейропатии малых волокон при саркоидозе в структуре аутоиммунного/провоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами.

Материалы и методы исследования

Проспективное сравнительное исследование было проведено за период с 2018 по 2019 г. с набором пациентов на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России (выписка из протокола № 46.1 от 20.04.2018). Все участники исследования подписали информированное согласие на обработку индивидуальных данных.

В исследование было включено 98 больных, страдающих саркоидозом легких, и здоровых добровольцев. Среди них было 42 мужчины и 56 женщин, средний возраст которых составил $38,4 \pm 7,2$ года. В 1-ю группу вошли больные с саркоидозом легких ($n=25$, средний возраст $33,4 \pm 8,5$ лет), во 2-ю группу — здоровые добровольцы ($n=73$, средний возраст $55,8 \pm 13,9$ года). Статистически значимых различий по полу и возрасту среди пациентов не отмечалось.

Критериями включения являлись возраст пациентов от 18 до 65 лет, наличие согласия на участие и подписание информированного согласия (ИС) на участие в исследовании. Для 1-й группы также было необходимо наличие гистологически верифицированного саркоидоза I–II стадии.

Критериями исключения являлись назначение гормональной терапии, наличие синдрома Лефгрена и хронического течения заболевания (для пациентов с саркоидозом), инфекционных заболеваний (ВИЧ, гепатита С), наличие в анамнезе онкологических заболеваний и их лечения с применением методов химиотерапии, соматических заболеваний (сахарного диабета, гипотиреоза, почечной недостаточности, дефицита или передозировки витаминов), прием лекарственных препаратов (метронидазола, нитрофурантоина, линезолида, флекаинида, статинов), наличие аутоиммунных заболеваний.

Согласно дизайну исследования пациентам с саркоидозом легких проводился стандартный комплекс обследования с применением рентгенологических, морфологических, бактериологических и молекулярно-генетических методов. У больных был собран

анамнез для исключения иных причин НМВ, проведено неврологическое обследование с оценкой поверхностной и глубокой чувствительности, мышечной силы и мышечно-тонических рефлексов. Для клинической верификации НМВ был использован валидизированный «Опросник для выявления нейропатии малых волокон» («Small fiber neuropathy screening list», SFN-SL, Hoitsma et al., 2011). Опросник состоит из двух частей и 21 вопроса, каждому из которых присваивается от 0 до 4 баллов, оценивающих как частоту развития симптомов, так и их интенсивность. Умеренная вероятность наличия нейропатии устанавливается при достижении диагностического порога в 22 балла, высокая — при 48 баллах. При баллах менее 11 чувствительность составляет 100%, специфичность — 31%. При баллах более 48 — чувствительность — 19%, специфичность — 100%. Использовался «исследовательский опросник АСИА» ("ASIA research Questionnaire"), состоящий из 12 разделов, где оценивались потенциальные триггеры (наличие инородных тел, вакцинации, сопутствующих заболеваний) и симптомы развития аутоиммунной реакции.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 8.0. Распределение пациентов по группам производилось в соответствии с наличием верифицированных диагнозов саркоидоза легких, туберкулеза легких или при отсутствии верифицированных соматических заболеваний (для здоровых добровольцев).

Все данные, собранные в ходе исследования, были проанализированы с использованием методов описательной (дескриптивной) статистики. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде формулы «среднее \pm среднеквадратическое отклонение». Данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде формулы «медиана (интерквартильный размах 25–75 квартиль)», где также проводился расчет довери-

тельного интервала. Проверка на нормальность осуществлялась с применением критерия Шапиро–Уилка.

Все данные были проанализированы с помощью методов параметрической и непараметрической статистики, критерия χ^2 и статистических методов сравнения для двух (U-критерий Манна–Уитни) и трех (критерий Краскела–Уоллиса) групп, корреляции производились с использованием коэффициента Спирмена и расчетом доверительного интервала (ДИ, CI 95%).

Различия или показатели связи считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний балл у пациентов с саркоидозом по шкале «Small fiber neuropathy screening list» составил 2,0 (0,0;7,0), у здоровых добровольцев — 0 (0;0) баллов (табл. 1).

При анализе результатов тестирования по шкале SFN-SL с использованием U-критерия Манна–Уитни были выявлены различия в результатах пациентов с саркоидозом и здоровых добровольцев ($p < 0,0001$).

Таблица 1

Выраженность клинических проявлений нейропатии малых волокон у пациентов с саркоидозом легких и у здоровых добровольцев

Группа	Количество пациентов, % (n/N)	Средний показатель тестирования по шкале SFN-SL	95% CI
1-я, саркоидоз легких (n=25)	60,0* (15/25)	2,0 (0,0;7,0)	1,836–2,748
2-я, здоровые добровольцы (n=73)	4,1 (3/73)	0 (0;0)	0,00–0,00

Примечание: * $p < 0,001$, χ^2 с поправкой Йейтса.

Таблица 2

Встречаемость поражения различных органов и систем при развитии нейропатии малых волокон у пациентов с саркоидозом легких и у здоровых добровольцев

Системы/органы	1-я группа, саркоидоз легких (n=25), абс. (%)	95% CI	2-я группа, здоровые добровольцы (n=73), абс. (%)	95% CI	p
Сердечно-сосудистая система	9 (36,0)	34,5–38,0	0	0	0,005
Желудочно-кишечный тракт	3 (12,0)	11,8–12,3	1 (1,4)	0,8–1,9	0,084
Мочеполовая система	0	0	0	0	–
Опорно-двигательный аппарат	4 (16,0)	15,5–16,7	1 (1,4)	0,7–1,8	0,020
Поражение кожных покровов и слизистых оболочек	7 (28,0)	27,6–29,0	1 (1,4)	0,7–2,0	<0,001
Офтальмологическая патология	5 (20,0)	19,4–20,9	0	0	0,005

Примечание: p — χ^2 с поправкой Йейтса, различия показателей 1-й и 2-й групп.

К основным органам и системам, которые поражаются при развитии нейропатии малых волокон у больных с саркоидозом легких, относились сердечно-сосудистая, опорно-двигательная система, желудочно-кишечный тракт, также наблюдались поражение кожи и офтальмологическая патология (табл. 2, 3).

Таким образом, у больных с саркоидозом к наиболее частым клиническим симптомам можно отнести нарушения сердечно-сосудистой регуляции (аритмии, ортостатическую гипотензию), боль в груди или конечностях и размытость зрения. Важно отметить, что в 76% наблюдений у больных с саркоидозом клиническая

Таблица 3

Клинические проявления нейропатии малых волокон у больных с саркоидозом и у здоровых лиц

Клинические проявления нейропатии	1-я группа, саркоидоз легких (n=25), абс. (%)				2-я группа, здоровые добровольцы (n=73), абс. (%)			
	баллы				баллы			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Нарушение сердечно-сосудистой регуляции	4 (16,0)	2 (8,0)	3 (12,0)	0	0	0	0	0
Нарушение функции желудочно-кишечного тракта	2 (8,0)	0	1 (4,0)	0	0	1 (1,4)	0	0
Нарушение работы мочеполовой системы	0	0	0	0	0	0	0	0
Мышечные спазмы	2 (8,0)	2 (8,0)	0	0	1 (1,4)	0	0	0
Болевой синдром в теле или конечностях	3 (12,0)	1 (4,0)	0	2 (8,0)	0	0	0	0
Нарушение температурной регуляции	1 (4,0)	0	0	1 (4,0)	0	0	0	0
Изменение цвета кожных покровов	3 (12,0)	0	0	1 (4,0)	0	0	0	0
Парестезии	1 (4,0)	0	1 (4,0)	0	0	0	0	0
Размытость зрения	2 (8,0)	2 (8,0)	0	1 (4,0)	0	0	0	0
Сухость слизистых оболочек, изменение влажности кожных покровов	1 (4,0)	0	0	0	0	1 (1,4)	0	0
Итого	19 (76,0)	7 (28,0)	5 (20,0)	5 (20,0)	1 (1,4)	2 (2,8)	0	0
95% CI	75,6–77,4	27,6–29,0	19,5–21,1	18,3–20,8	0,9–1,9	2,0–3,2	0	0

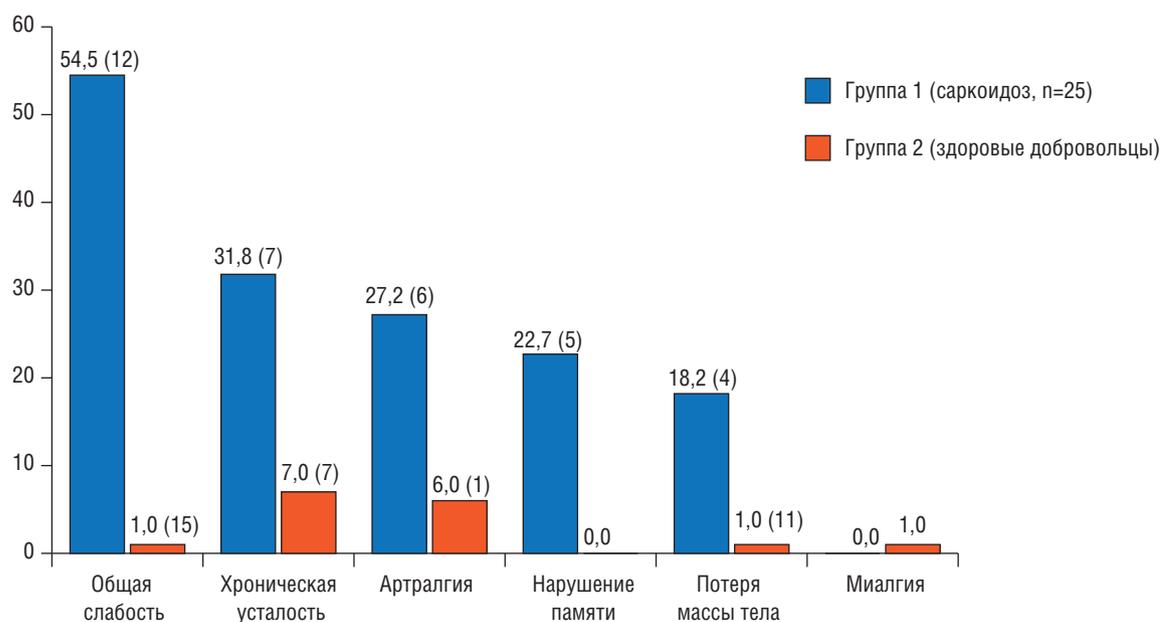


Рисунок. Наиболее часто встречающиеся АСИА-симптомы у больных с саркоидозом и здоровых добровольцев (%)

симптоматика составляла 1 балл по шкале SFN-SL, что приводило к снижению качества жизни. Пациентам с незначительно выраженной симптоматикой может не требоваться проведение подсчета плотности малых нервных волокон в коже.

Пациентам двух групп было проведено исследование по шкале ASIA research questionnaire для оценки связи неврологических симптомов и аутоиммунных заболеваний. На рисунке представлены наиболее часто встречающиеся в структуре АСИА-синдрома триггеры и симптомы.

Согласно представленным на рисунке данным у пациентов при клинических симптомах нейропатии малых волокон наблюдалась тенденция к наличию большего количества клинических симптомов АСИА. Важно отметить, что у больных с саркоидозом легких была выявлена положительная корреляция между показателями шкалы SFN-SL и встречаемостью наиболее частых АСИА-симптомов (коэффициент корреляции Спирмена; $p=0,038$; $r=0,372$; 95% CI 0,1976–0,7538). У здоровых добровольцев такой закономерности выявлено не было, что может свидетельствовать о возможном иммуноопосредованном генезе повреждения малых волокон у больных с саркоидозом легких.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании у пациентов с саркоидозом легких в 60% случаев наблюдались неврологические нарушения, что может рассматриваться как результат развития системного воспаления и цитокин-опосредованного повреждения нервной ткани. Наименее защищенными в таком случае оказываются нервные волокна наименьшего диаметра, не имеющие миелиновой оболочки или слабо миелинизированные. К таковым чаще всего относятся волокна А дельта и С-типов, что может проявляться широким спектром симптомов, включающих в себя вегетативные и сенсорные нарушения.

К наиболее распространенным клиническим проявлениям нейропатии малых волокон, выявленным в настоящем исследовании, можно отнести нарушение сердечно-сосудистой регуляции (36% наблюдений), для которой наиболее характерно развитие нарушения ритма сердца и колебания артериального давления, в первую очередь, ортостатическая гипотензия. В 32% наблюдений пациенты отмечали боль в груди или конечностях, что нередко имело характер аллодинии, субъективного восприятия тактильного прикосновения как болевого. При опросе такого пациента важно подробно расспрашивать о наличии подобных симптомов в ночное время, так как в ряде случаев больных могут беспокоить нарушения сна или синдром беспокойных ног, возникающие в связи с ощу-

нием дискомфорта от прикосновения к коже постельного белья, что можно трактовать как аллодинию. Еще одним симптомом, который нередко отмечают больные с саркоидозом, является размытость зрения, описываемая в 20% наблюдений. Стоит уточнять у пациента, имеют ли нарушения зрения преходящий или постоянный характер, для осуществления дифференциальной диагностики офтальмологической патологии. При возникновении нейропатии малых волокон размытость зрения будет иметь преходящий характер, возникая на фоне переутомления или физических нагрузок, в ее патогенезе важная роль отводится иммуноопосредованному воспалению зрительных трактов. Менее характерными для больных с саркоидозом являются нарушения функций желудочно-кишечного тракта. В 12% наблюдений пациенты предъявляли жалобы на нарушение моторики кишечника с развитием как диареи, так и запоров, возникших одновременно с развитием основного заболевания. К данной категории также относятся субъективные жалобы на нарушение глотания и на застревание пищи при глотании, что связано как с нарушением иннервации мышц, так и с прогрессированием сухости слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта.

Среди всех клинических проявлений НМВ наиболее характерным для саркоидоза легких является именно поражение сердечно-сосудистой системы, которое отмечалось в 36% наблюдений и отсутствовало у здоровых добровольцев.

Аутоиммунный/провоспалительный синдром, индуцированный адьювантами, характеризует развитие аутоиммунного процесса на фоне генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды. Учитывая современные представления о патогенезе саркоидоза, возможно его рассмотрение в рамках данного синдрома. В настоящем исследовании получена статистически значимая положительная корреляция между наличием у больного саркоидозом симптомов и триггеров АСИА-синдрома и неврологической симптоматики по шкале SFN-SL (коэффициент корреляции Спирмена; $p=0,038$; $r=0,72$), что может подтверждать гипотезу о роли аутоиммунного компонента в развитии нейропатии малых волокон. Необходимо дальнейшее проведение иммунологических и иммуногенетических исследований для уточнения роли аутоиммунного компонента в развитии нейропатии малых волокон у больных с саркоидозом легких.

Таким образом, нейропатия малых волокон у больных с саркоидозом, по данным клинического осмотра, представляется широко распространенной патологией, сопровождающейся развитием полиорганных нарушений. Учитывая низкую информированность как медицинских работников, так и пациентов

о возможности развития данного осложнения и неспецифичность симптомов, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса с применением гистологических методов верификации диагноза для уточнения

частоты и распространенности поражения периферической нервной системы у больных с саркоидозом органов дыхания и возможности ее медикаментозной коррекции.

Список литературы

1. Abdelrazek M.A., Chwalisz B., Oaklander A.L., Venna N. Evidence of small-fiber neuropathy (SFN) in two patients with unexplained genital sensory loss and sensory urinary cystopathy. *J. Neurol. Sci.* 2017; (380): 82–84.
2. Birnbaum J., Bingham C.O. 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): 638–647.
3. Blackmore D., Siddiqi Z.A. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. *J. Clin. Neuromuscul Dis.* 2017; 18 (3): 125–131.
4. Brouwer B.A., Bakkers M., Hoeijmakers J.G.J., Faber C.J., Merckies I.S.J. Improving assessment in small fiber neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2015; (20): 333–340.
5. Bakkers M., Merckies I.S.J., Lauria G., Devigili G., Penza P., Lombardi R., Hermans M.C.E., van Nes S.I., De Baets M., Faber C.G. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009; (73): 1142–1148.
6. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest* 2018; (153): 1432–1442.
7. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J. Sarcoidosis and autoimmunity: From Genetic background to environmental factors. *Isr. Med. Assoc. J.* 2016; (18): 197–202.
8. Starshinova A., Zinchenko Yu., Filatov M., Denisova N., Istomina E., Landa S., Burdakov V., Churilov L., Sapozhnikova N., Pavlova M., Stepanenko T., Mayevskaya V., Yablonskiy P. Specific features of immune forming complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Immunologic research* 2018; (7): 1–7.
9. Cazzato D., Lauria G. Small fiber neuropathy. *Curr Opin Neur.* 2017; 30 (5): 490–499.
10. Chiang M.-C., Tseng M.-T., Pan C.-L., Chao C.-C., Hsie S.-T. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. *Expert Rev. Neurother.* 2015; 15 (3): 305–313.
11. Watad A., Quaresma M., Bragazzi N.L., Cervera R., Tervaert J.W.C., Amital H., Shoenfeld Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clinical Rheumatology* 2017; 37 (2): 483–493. doi: 10.1007/s10067-017-3748-9.
12. Fingerlin T.E., Hamzeh N., Maier L.A. Genetics of Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine* 2015; 36 (4): 569–584. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.002.
13. Newman L.S., Rose C.S., Bresnitz E.A., Rossman M.D., Barnard J., Frederick M., Terrin M.L., Weinberger S.E., Moller D.R., McLennan G., Hunninghake G., DePalo L., Baughman R.P., Iannuzzi M.C., Judson M.A., Knatterud G.L., Thompson B.W., Teirstein A.S., Yeager H.Jr., Johns C.J., Rabin D.L., Rybicki B.A., Cherniack R.; ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170 (12): 1324–1330. doi: 10.1164/rccm.200402-2490C.
14. Kobak S., Sever F., Sivrikoz O.N., Orman M. Sarcoidosis: is it only a mimicker of primary rheumatic disease? A single center experience. *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* 2014; 6 (1): 3–7. doi: 10.1177/1759720X13511197.
15. Kinloch A.J., Kaiser Y., Wolfgeher D., Wolfgeher D., Ai J., Eklund A., Clark M.R., Grunewald J. In Situ Humoral Immunity to Vimentin in HLA-DRB1*03+ Patients With Pulmonary Sarcoidosis. *Frontiers in Immunology* 2018; (9): 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01516>.
16. Gibbons C.H. Small Fiber Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20 (5): 1398–1412.
17. Dori A., Lopate G., Choksi R., Pestronk A. Myelinated and unmyelinated endoneurial axon quantitation and clinical correlation. *Muscle Nerve* 2016; (53): 198–204.
18. Dori A., Lopate G., Keeling R., Pestronk A. Myovascular innervation: axon loss in small-fiber neuropathies. *Muscle Nerve* 2015; (51): 514–521.
19. 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.
20. Hovaguimian A., Gibbons C.H. Diagnosis and Treatment of Pain in Small Fiber Neuropathy. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; 15 (3): 193–200.
21. Kennedy W.R., Wendelschafer-Crabb G., Polydefkis M., McArthur J. Pathology and quantitation of cutaneous nerves. In book: *Peripheral Neuropathy*, 4th ed. Saunders, Philadelphia; 2005: 869–896.
22. Lang M., Treister R., Oaklander A.L. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J. Neurol.* 2016; (263): 2515–2527.
23. Lauria G., Bakkers M., Schmitz C., Lombardi R., Penza P., Devigili G., Smith A.G., Hsieh S-T, Mellgren S.I., Umapathi T., Ziegler D., Faber C.G., Merckies I.S.J. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *Journal of the Perif. Nerv. Syst.* 2010; (15): 202–207.
24. Lauria G., Cornblath D.R., Johansson O., McArthur J.C., Mellgren S.I., Nolanoe M., Rosenberg N. Sommerg C. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *European Journal of Neurology* 2005; (12): 747–758.
25. Lauria G., Lombardi R., Camozzi F., Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology* 2009; (54): 273–285.
26. Lauria G., Merckies I.S.G., Faber C.G. Small fiber neuropathy. *Curr. Opin. Neur.* 2012; (25): 542–549.
27. Levin T.D., Saperstein D.S. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patient. *Clin. Rheumatol.* 2015; (34): 413–417.
28. McArthur J.C. Painful Small Fiber Neuropathies. *Continuum Life-long Learning Neurol.* 2012; 18 (1): 106–125.
29. McCarthy B.G., Hsieh S.T., Stocks A., Hauer P., Macko C., Cornblath D.R., Griffin J.W., McArthur J.C. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995; (45): 1848–1855.
30. Oaklander A.L. Immunotherapy Prospects for Painful Small-fiber Sensory Neuropathies and Ganglionopathies. *Neurotherapeutics* 2016; (13): 108–111.
31. Peteira M.P., Muhl S., Pogatzki-Zahn E.M., Agelopoulos K., Stander S. Intraepidermal Nerve Fiber Density: Diagnostic and Therapeutic Relevance in the Management of Chronic Pruritus: a Review. *Dermatol Ther (Heidelb.)* 2016; (6): 509–517.

32. Provitera V., Gibbons C. H., Wendelschafer-Crabb G., Donadio V., Vitale D.F., Stancanelli A., Caporaso G., Liguori R., Wang N., Santoro L., Kennedy W.R., Nolano M. 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.
33. Sene D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes and treatment. *Joint Bone Spine* 2018; 85 (5): 553–559.
34. Sun B., Li Y., Liu L., Chen Z., Ling L., Yang F., Liun J., Liu H., Huang X. SFN-SIQ, SFNSL, and skin biopsy of 55 cases with small fiber involvement. *International Journal of Neuroscience* 2018; 128 (5): 442–448.
35. Tavee O.J., Culver D. Sarcoidosis and Small-fiber Neuropathy. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; (15): 201–206.
36. Tavee O.J., Stern B.J. Neurosarcoidosis. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20 (3): 545–559.

Поступила в редакцию 02.10.2019 г.

Сведения об авторах:

Басанцова Наталия Юрьевна — врач-невролог, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; ассистент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: fromrussia-withlove_nb@mail.ru; ORCID 0000-0002-2957-410X;

Зинченко Юлия Сергеевна — врач-пульмонолог, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru; ORCID 0000-0002-6273-4304;

Шапкина Валерия Александровна — клинический ординатор Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: valshapkina@mail.ru; ORCID 0000-0003-1843-2808;

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: starshinova_777@mail.ru; ORCID 0000-0002-9023-6986;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор; директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

Подробнее с журналом можно ознакомиться на сайте журнала

<http://med-alyans.ru/index.php/ma>

Правила для авторов размещены на страничке «Для авторов»

<http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/about/submissions>