

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ ТОНКИХ ВОЛОКОН

Копишинская С.В.¹, Лаурия Д.², Густов А.В.¹, Радюк М.А.³

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, 603950 Нижний Новгород; ²Институт неврологии им. Карло Беста, 20133 Милан, Италия; ³ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131 Волгоград

Для корреспонденции: Копишинская Светлана Васильевна — канд. мед. наук, доцент каф.; e-mail: kopishinskaya@gmail.com

Полиневропатия тонких волокон (ПТВ) – это болезнь, при которой селективно поражаются Аδ- и С-волокна. В статье приведены сведения о патогенезе, клинической картине и диагностике ПТВ. Детально описаны кожная биопсия, количественное сенсорное тестирование, корнеальная конфокальная микроскопия, ноцицептивные вызванные потенциалы, микронейрография и вегетативное тестирование при ПТВ. Представлены новые диагностические критерии ПТВ. Менеджмент ПТВ включает в себя лечение системных заболеваний, являющихся причиной ПТВ, и лечение невропатической боли.

Ключевые слова: полиневропатия тонких волокон; С-волокна; кожная биопсия.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (1): 18—22.

POLYNEUROPATHY OF THIN FIBERS

Kopishinskaya S.V.¹, Lauriya D.², Gustov A.V.¹, Radyuk M.A.³

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy; ²“Carlo Besta” Neurological Institute, Milan, Italy;

³Volgograd State Medical University Federation, Russia

Correspondence to: Svetlana V. Kopishinskaya — MD, PhD; e-mail: kopishinskaya@gmail.com

Polyneuropathy of thin fibers (PTF) is a disorder with selective damage of Aδ- and C-fibers. Having a skin biopsy the SFN became visible. In the article there are data on the pathogenesis, clinics and diagnostics of the PTF. The skin biopsy, the quantitative sensory testing, the corneal confocal microscopy, nociceptive evoked potentials, the microneurography and the autonomic testing are described in detail. New diagnostic criteria of the PTF are given. Main directions in the management of the PTF are the treatment of systemic diseases and the neuropathic pain relief.

Key words: polyneuropathy of thin fibers; C-fiber; skin biopsy.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (1): 18—22. (In Russian)

Полиневропатия тонких волокон (ПТВ) – это заболевание периферической нервной системы, при котором поражаются тонкие соматические и вегетативные волокна или волокна обоого типа, в результате чего возникают сенсорные нарушения и/или вегетативная дисфункция [1].

При применении кожной биопсии удалось верифицировать заболевание: ПТВ перестала быть «невидимой», произошла эволюция концепции ПТВ. Впервые окончания интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) описал Пауль Лангерганс (P. Langerhans) в 1868 году. В 1944 году Джозеф Эрлангер (J. Erlanger) и Герберт Гассер (G. Gasser) получили Нобелевскую премию по медицине за «открытия, имеющие отношение к высокодифференцированным функциям отдельных нервных волокон». Авторы показали, что тактильная чувствительность обеспечивается толстыми нервными волокнами, а температурная и болевая – тонкими [2, 3]. Принято деление волокон на три группы: А, В, С. Нервы классифицируют по размеру, что коррелирует со степенью их миелинизации: толстые (Аα- и Аβ-волокна), средней величины (Аγ- и В-волокна), тонкие (Аδ- и С-волокна).

В настоящее время нам не удалось обнаружить исследований распространенности и заболеваемости ПТВ.

Этиология. Чистая ПТВ описана при таких системных заболеваниях, как сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, гипотиреоз [4], ВИЧ-инфекция [5], гепатит С, целиакия, саркоидоз, синдром Шегрена, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, паранеопластический синдром, моноклональная гаммапатия, болезнь Фабри [6, 7], семейный амилоидоз [8], хронический алкоголизм [9]. В 25—90% случаев, однако, этиология чистой ПТВ остается неясной [10].

Патогенез. Известно, что сахарный диабет и ВИЧ-инфекция уменьшают способность ИЭНВ к регенерации тонких волокон [11], вероятно в результате нарушения аксонального транспорта. Резкое снижение уровня глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом вызывает дегенерацию соматических и вегетативных ИЭНВ [12]. После стабилизации глюкозы у большинства пациентов отмечается восстановление тонких волокон [13].

Клиническая картина. Одним из клинических вариантов заболевания является болезненная ПТВ с наиболее частой жалобой на «горящие» стопы. Невропатическая боль у этих пациентов имеет разные фенотипы: жгучая боль, стреляющая боль, парестезии, зуд [14]. Спонтанную жгучую боль, глубокую боль, зуд, которые усиливаются в покое и по ночам и иногда ассоциируются с повышением температуры тела и/или ме-

ханической аллодинией, испытывают 60% пациентов. Также у них имеется ощущение холода в стопах, хотя на ощупь стопы теплые. Часто отмечается коморбидность ПТВ и синдрома беспокойных ног (СБН). В дебюте заболевания симптомы могут сопровождаться расплывчатыми жалобами на дискомфорт в одной или обеих стопах по типу спущенного к большому пальцу носка в ботинке. Другие пациенты говорят об «одеревенении» стоп, онемении пальцев или об ощущениях, как при ходьбе по гальке или песку. Симптомы часто нарастают по ночам и нарушают сон. Некоторые пациенты говорят, что их стопы становятся настолько чувствительными, что невозможно дотронуться ими до постельного белья и приходится спать всю ночь с непокрытыми ногами. У некоторых пациентов нет жалоб на боль, но есть ощущение распирания и отека в стопах, несмотря на то что стопы могут выглядеть неизменными.

При неврологическом осмотре у 40% пациентов выявляется температурная и/или болевая гипестезия в стопах и голенях, и у 10—20% гипералгезия или гиперпатия [15]. Вибрационная чувствительность может слегка снижаться в пальцах стоп. Мышечная сила, сухожильные рефлексы и проприоцепция, однако, сохранены, так как это функция толстых волокон. В случае поражения вегетативных волокон пациенты жалуются на сухость в глазах, во рту, ортостатическое головокружение, запор, диарею, синдром раздраженного кишечника, гастропарез, проблемы с мочеиспусканием, гипер- или гипогидроз, проблемы с аккомодацией, импотенцию, ощущение жара, сердцебиение. При обследовании можно выявить ортостатическую гипотензию. В вегетативной дисфункции превалирует поражение холинергических волокон, нежели адренергических, поэтому сосудистая дисрегуляция в нижних конечностях встречается чаще, чем кардиоваскулярные вегетативные проявления.

У большинства пациентов ПТВ начинается дистально, и являясь длиназависимой, позже вовлекает проксимальные отделы ног и рук. Описаны, однако, случаи, когда имеются диффузные и асимметричные симптомы, предполагающие сенсорную невропатию [14, 16]. ПТВ диагностируется у пациентов с фокальной жгучей болью, такой как ноталгия и синдром «горящего рта» [17, 18].

Неприятные ощущения при прикосновении простыни, ношении носков, а также СБН часто усиливают и без того выраженные болевые ощущения в стопах. Также часто бывают судороги и покалывание в голенях и стопах, что, по данным некоторых авторов, может быть вызвано дисфункцией ноцицепторов мышц [19].

К негативным симптомам ПТВ относятся потеря температурной и болевой чувствительности и онемение.

Диагностические критерии. ПТВ – это болезнь, при которой селективно поражаются Аδ-волокна и С-волокна. На данный момент согласно панели экспертов NeuroDiab [20], имеются следующие диагностические критерии.

1. Возможная ПТВ – наличие длиназависимых симптомов и/или клинических признаков поражения тонких нервных волокон.

2. Вероятная ПТВ — наличие длиназависимых симптомов, клинических признаков поражения тонких нервных волокон и отсутствие поражения патологии сурального нерва по данным электронейромиографии

3. Определенная ПТВ — наличие длиназависимых симптомов, клинических признаков поражения тонких нервных волокон, отсутствие поражения сурального нерва по данным электронейромиографии и снижение плотности ИЭНВ в области наружной лодыжки и/или патологическое изменение температурных порогов на стопах по количественному сенсорному тестированию (КСТ).

Перечисленные критерии используют при диабетической ПТВ, при которой большинство симптомов длиназависимые. Необходимо использовать подобные критерии и в других случаях подозрении на ПТВ, включая пациентов с длинанезависимой ПТВ и фокальными сенсорными симптомами [21].

Диагностика. Диагноз ПТВ устанавливают на основании клинических признаков повреждения тонких волокон, таких как невропатическая боль, вегетативная дисфункция, потеря болевой или температурной чувствительности, аллодиния или гипералгезия, и отсутствия признаков вовлечения толстых волокон, например слабости мышц, потери тактильной, проприоцептивной и/или вибрационной чувствительности, гипо- или арефлексии [19]. При электронейромиографии (ЭНМГ) патологии не выявляется [22], это также свидетельствует об отсутствии повреждения толстых волокон. Основными методами исследования для установления диагноза ПТВ являются кожная биопсия с подсчетом плотности ИЭНВ и КСТ [19]. Недавно был разработан и валидизирован вопросник по симптомам ПТВ – Small Fiber Neuropathy Symptom Inventory Questionnaire, SFN-SIQ [23], в котором 13 симптомов градуируются по шкале от 0 до 3 баллов: никогда — 0; иногда — 1; часто — 2; всегда — 3. Диагноз ПТВ ставится на основании хотя бы двух ответов с баллом 1 и более с подтверждением диагноза сниженной плотностью ИЭНВ и/или патологическим изменением температурных порогов по данным КСТ и отсутствием повреждения толстых волокон. Этот вопросник был разработан для диагностики ПТВ при саркоидозе или при наличии мутации SCN9A [23]. К сенсорным симптомам вопросника SFN-SIQ относятся СБН по ночам, аллодиния от простыни, повышенная чувствительность кожи ног, «горящие» стопы, а к вегетативным — учащенное сердцебиение, ощущение жара, симптом сухого глаза, сухого рта, запор и диарея, недержание или задержка мочи, гипо- или гипергидроз, ортостатическое головокружение.

Данные анамнеза позволяют выяснить причины начала ПТВ, отягощающие факторы. Необходимо выявить, нет ли у пациента системных заболеваний, семейной формы ПТВ, факторов риска ВИЧ-инфекции или гепатита С, приема нейротоксичных лекарств. Клинически ПТВ можно заподозрить при наличии

у пациентов симптомов поражения тонких волокон и сохранения функций толстых волокон. ЭНМГ необходимо проводить, чтобы исключить субклиническое поражение толстых волокон, что является необходимым для уточнения диагноза и составления плана лечения больных. При отсутствии патологии по данным ЭНМГ необходимо проводить специализированные исследования тонких волокон.

Следует провести лабораторные исследования; общий и биохимический анализы крови, определение липидного профиля, СОЭ, уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина, антинуклеарных антител, уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), витамина В₁₂, 2-часовой тест на толерантность к глюкозе.

К специальным лабораторным тестам относят:

- тест на антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе, биопсия двенадцатиперстной кишки при наличии в случае гастроинтестинальных жалоб или герпетиформной сыпи;
- серологические тесты на ВИЧ-инфекцию или гепатит С при наличии факторов риска;
- генетическое тестирование в случае семейной истории ПТВ;
- биопсия губы или биопсия костного мозга при подозрении на болезнь Шегрена или амилоидоз;
- компьютерная томография грудной клетки необходима, если АПФ имеет низкую чувствительность и специфичность и если подозревается саркоидоз, (даже при нормальном уровне АПФ).

Кожная биопсия. Процедура минимально инвазивна, безболезненна и является недорогим видом диагностики ПТВ [24]. ИЭНВ – это окончания аксонов ганглиев заднего корешка и тригеминальных ганглиев, пересекающие дермо-эпидермальное соединение и оканчивающиеся в эпидермисе. С открытием в 1985 году антител к цитоплазматическому белку PGP 9.5 появилась возможность визуализации нервных волокон в коже.

При подозрении на длинзависимую ПТВ кожные биоптаты берут в дистальных отделах ног на 10 см выше наружного надмыщелка при помощи биоптатора диаметром 3 мм [25]. Более проксимальная биопсия, например в области бедра, может быть проведена у пациента с длиннезависимой ПТВ или ганглионопатией. Процедура занимает только 10—15 мин. Для иммуногистохимического выявления тонких волокон используют антитела к продукту гена белка, protein gene product, PGP 9.5, к парааксональному маркеру. Плотность волокон эпидермиса подсчитывают под световым микроскопом и сравнивают с нормальными показателями в популяции. Линейную плотность ИЭНВ на 1 мм подсчитывают как минимум в трех секциях одного биоптата [26]. Диагноз ПТВ может быть поставлен, если плотность ИЭНВ ниже нормы. Нормальная плотность ИЭНВ отмечена у 12% пациентов с симптомами ПТВ. В дебюте ПТВ нормальная плотность ИЭНВ может быть сохранена, но имеются морфологические изменения тонких волокон, например увеличение размера, поэтому может быть рекомендована повторная

биопсия через 6—12 мес. Диагностическая эффективность кожной биопсии составляет 88%, чувствительность выше таковой КСТ.

Нормативные данные кожной биопсии с использованием антител к белку PGP 9.5 имеются только при дистальной биопсии, а при проксимальной — отсутствуют. Потерю ИЭНВ можно оценить при помощи иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного анализа, однако нормативные данные имеются только для иммуногистохимического анализа [27]. У здоровых людей плотность ИЭНВ в дистальных отделах нижних конечностей у мужчин ниже, чем у женщин [28]. Кожная биопсия может быть также использована в проспективных исследованиях для оценки течения ПТВ. Например, при токсической и гипотиреоидной полиневропатии кожная биопсия выявила реиннервацию кожи после прекращения действия токсического вещества [18]. У пациентов с синдромом Гийена—Барре оценка кожной биопсии показала потерю ИЭНВ уже в ранней фазе заболевания и выявила корреляционную связь потери нервных волокон и выраженности невропатической боли [29].

Описана также блистер-биопсия, когда берут только эпидермис. Эта процедура не нуждается в обезболивании и не приводит к кровотечению. На данный момент исследуют нормативные данные для использования этой методики в клинической практике [30].

Количественное сенсорное тестирование. Первая автоматическая машина для исследования различных сенсорных модальностей была разработана в 70-х годах XX века [31]. Исследования показали, что КСТ можно использовать в диагностике ПТВ, но эта техника имеет несколько ограничений. Для получения результатов КСТ необходимо, чтобы пациенты были сконцентрированы на исследовании и активно в нем участвовали. В различных центрах используют разные протоколы, алгоритмы и нормативные данные [32]. Имеется обратная корреляция между плотностью ИЭНВ и температурными порогом при КСТ, но четкой корреляции между плотностью ИЭНВ и специфическими сенсорными модальностями нет [25, 33]. КСТ не является специфическим методом исследования периферической нервной системы, так как поражение головного мозга также может сопровождаться изменениями результатов при КСТ.

Корнеальная конфокальная микроскопия. Десять лет назад была разработана конфокальная микроскопия роговицы – неинвазивная процедура *in vivo*. Роговица иннервируется Аδ- и С-волоками тригеминального происхождения [34]. Выявлена корреляционная связь низкой плотности корнеальных нервных волокон и снижением плотности ИЭНВ в дистальных отделах нижних конечностей [35]. Имеются данные о диагностике ПТВ при помощи конфокальной микроскопии у пациентов с идиопатической ПТВ, болезнью Фабри и аутоиммунными заболеваниями [36—38].

Ноцицептивные вызванные потенциалы. Селективная активация Аδ-волокон и С-волокон используется в двух типах ноцицептивных вызванных потенциалов:

лазером вызванных потенциалов (ЛВП) и контактных тепловых вызванных потенциалов (КТВП). Описана корреляционная связь слабого ответа ноцицептивного вызванного потенциала и степени снижения плотности ИЭНВ [39].

Лазером вызванные потенциалы. Для получения ЛВП кожу стимулируют короткими световыми тепловыми импульсами, которые излучает СО₂-лазер. Ведут регистрацию потенциалов головного мозга. Поздние ЛВП отражают активацию Аδ-волокон (200—400 мс диапазона латенции), ультрапоздние ЛВП отражают активацию С-волокон (1000 мс диапазона латенции). Патологические ЛВП могут свидетельствовать о поражении нервов, нервных сплетений, корешков. Таким образом, возможна диагностика и ПТВ, однако лазерные стимуляторы не являются распространенной методикой и ультрапоздние ЛВП технически трудно получать.

Контактные теплом вызванные потенциалы (КТВП). В качестве стимулятора при получении КТВП используют фольгу, которая очень быстро нагревается (70° в секунду). По сравнению с ЛВП КТВП-стимуляторы вызывают механическую активацию кожи и стимулируют большую зону поверхности кожи, что делает стимуляцию неселективной [39]. Эта техника может использоваться в клинике, не нуждается в защите глаз и имеет низкий риск раздражения кожи. Как и ЛВП, поздние КТВП ассоциированы с активацией Аδ-волокон, и ультрапоздние — с активацией С-волокон [40, 41]. Нормативных данных для этой методики пока недостаточно.

Микронейрография. Метод позволяет регистрировать активность одиночного Аδ- и С-волокон [42]. Эта техника дает возможность исследовать физиологию ноцицепторов и механизмы, лежащие в основе их сенсилизации [43—45], однако эта методика инвазивна и занимает много времени, поэтому не подходит для рутинного использования в клинической практике.

Вегетативное тестирование. Вовлечение вегетативных нервных волокон в ПТВ выявить достаточно трудно. При помощи кожной биопсии и антител к белку RGP 9.5 можно исследовать иннервацию потовых желез, волосяных фолликулов и пилomotorных мышц [46, 47]. Батарея тестов Эвинга для оценки кардиоваскулярного вегетативного рефлекса удобна в использовании, но имеет низкую чувствительность для выявления вегетативной дисфункции у пациентов с ПТВ. Также применяют тесты судомоторной и вазодилаторной функции, включающие количественный судомоторный аксон-рефлекс-тест, терморегуляторный тест потливости, вызванный кожный симпатический потенциал, кожный вазомоторный рефлекс и аксон-рефлекс с оценкой размера вспышки. Количественный судомоторный аксон-рефлекс-тест чувствителен при ПТВ, но нуждается в большом количестве оборудования и возможен только в специализированных центрах [48]. Симпатический

кожный вызванный потенциал и кожный вазомоторный рефлекс просты в использовании, но их диагностическая ценность при ПТВ невысокая. Аксон-рефлекс с оценкой размера вспышки — это неинвазивная методика, результаты которой позволяют оценить плотность ИЭНВ [49].

Лечение. Патогенетическая терапия у пациента с ПТВ должна быть проведена как можно раньше, например при гипотиреозе, сахарном диабете. Пациентам с системными аутоиммунными заболеваниями назначают стероиды, иммунные супрессоры, внутривенные иммуноглобулины [36]. При болезни Фабри заместительная ферментная терапия обеспечивает уменьшение невропатической боли, улучшение потливости, (при болезни Фабри типичен гипо- и ангидроз), но не приводит к регенерации ИЭНВ [50].

Большинство пациентов с ПТВ нуждаются в медикаментозном и немедикаментозном лечении невропатической боли. Медикаментозная терапия включает антидепрессанты, антиконвульсанты и местные анестетики. Препаратами первой линии для лечения невропатической боли являются трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы серотонина и норадреналина [51]. Ламотриджин эффективен для лечения боли при ВИЧ-ассоциированной ПТВ, опиоиды принимают при выраженном болевом синдроме, однако указанные препараты только частично избавляют пациентов от боли. Нефармакологическая терапия включает чрескожную электронейростимуляцию, тепловые или холодовые процедуры, массаж болезненной области. Альтернативными методами терапии ПТВ является медитация, йога и акупунктура.

Также необходимо объяснить больным, что течение ПТВ в большинстве случаев медленное и не приводит к слабости мышц и нарушению походки. Со временем у 30% пациентов с ПТВ отмечается усиление боли.

Заключение

Полиневропатия тонких волокон — это болезнь, при которой селективно поражаются Аδ- и С-волокон. В последние годы произошли важные изменения в понимании полиневропатии тонких волокон. Новые диагностические критерии и создание нормативных показателей по кожной биопсии помогли сделать более реальную постановку диагноза полиневропатии тонких волокон. Кожная биопсия является минимально инвазивной, безболезненной и недорогой методикой. К другим методам диагностики полиневропатии тонких волокон относятся количественное сенсорное тестирование, корнеальная конфокальная микроскопия, ноцицептивные вызванные потенциалы, микронейрография и вегетативное тестирование. Большинство пациентов с полиневропатией тонких волокон нуждается в медикаментозном и немедикаментозном лечении невропатической боли.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Hoesjmakers J.G., Faber C.G., Lauria G., Merkies I.S., Waxman S.G. Small fibre neuropathies—advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8: 369–79.
2. Gibbons C.H., Illigens B.M., Wang N., Freeman R. Quantification of sudomotor innervation: a comparison of three methods. *Muscle and Nerve.* 2010; 42: 112–9.

3. McGlone F., Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 34: 148–19.
4. Magri F., Buonocore M., Oliviero A., Rotondi M., Gatti A., Accornero S. et al. Intraepidermal nerve fiber density reduction as a marker of preclinical asymptomatic small-fiber sensory neuropathy in hypothyroid patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163: 279–84.
5. Boger M.S., Hulgan T., Haas D.W., Mitchell V., Smith A.G., Singleton J.R. et al. Measures of small-fiber neuropathy in HIV infection. *Auton. Neurosci.* 2012; 169: 56–61.
6. Biegstraaten M., Binder A., Maag R., Hollak C.E., Baron R., van Schaik I.N. The relation between small nerve fibre function, age, disease severity and pain in Fabry disease. *Eur. J. Pain.* 2011; 15: 822–9.
7. Burlina A.P., Sims K.B., Politei J.M., Bennett G.J., Baron R., Sommer C. et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011; 11: 61.
8. Plante-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 1086–97.
9. Mellion M., Gilchrist J.M., de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle and Nerve.* 2011; 43: 309–16.
10. Bednarik J., Vlckova-Moravcova E., Bursova S., Belobradkova J., Dusek L., Sommer C. Etiology of small-fiber neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2009; 14: 177–83.
11. Ebenezer G.J., O'Donnell R., Hauer P., Cimino N.P., McArthur J.C., Polydefkis M. Impaired neurovascular repair in subjects with diabetes following experimental intracutaneous axotomy. *Brain.* 2011; 134: 1853–63.
12. Luo K.R., Chao C.C., Hsieh P.C., Lue J.H., Hsieh S.T. Effect of glycaemic control on sudomotor denervation in type 2 diabetes. *Diabet. Care.* 2012; 35: 612–6.
13. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 534–41.
14. Gorson K.C., Herrmann D.N., Thiagarajan R., Brannagan T.H., Chin R.L., Kinsella L.J. et al. Nonlength dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008; 79: 163–9.
15. Devigili G., Tugnoli V., Penza P., Camozzi F., Lombardi R., Melli G. et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 2008; 131: 1912–25.
16. Gemignani F., Giovanelli M., Vitetta F., Santilli D., Bellanova M.F., Brindani F. et al. Non-length dependent small fiber neuropathy. A prospective case series. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 57–62.
17. Lauria G., Majorana A., Borgna M., Lombardi R., Penza P., Padovani A. et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain.* 2005; 115: 332–7.
18. Penza P., Majorana A., Lombardi R., Camozzi F., Bonadeo S., Sapelli P. et al. 'Burning tongue' and 'burning tip': the diagnostic challenge of the burning mouth syndrome. *Clin. J. Pain.* 2010; 26: 528–32.
19. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18: 591–7.
20. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabet. Care.* 2010; 33: 2285–93.
21. Khan S., Zhou L. Characterization of nonlength-dependent small-fiber sensory neuropathy. *Muscle and Nerve.* 2012; 45: 86–91.
22. Malik R., Veves A., Tesfaye S., Smith G., Cameron N., Zochodne D., et al. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabet. Metab. Res. Rev.* 2011; 27: 678–84.
23. Bakkers M., Merckies I.S., Lauria G., Devigili G., Penza P., Lombardi R. et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology.* 2009; 73: 1142–8.
24. Boulais N., Misery L. The epidermis: a sensory tissue. *Eur. J. Dermatol.* 2008; 18: 119–27.
25. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O., Kennedy W.R., Leger J.M., Mellgren S.I. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 903–12.
26. Lauria G., Cazzato D., Porretta-Serapiglia C., Casanova-Molla J., Taiana M., Penza P. et al. Morphometry of dermal nerve fibers in human skin. *Neurology.* 2011; 77: 242–9.
27. Lauria G., Bakkers M., Schmitz C., Lombardi R., Penza P., Devigili G. et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 202–7.
28. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O., Kennedy W.R., Leger J.M., Mellgren S.I. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the Use of Skin Biopsy in the Diagnosis of Small Fiber Neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 79–92.
29. Ruts L., van Doorn P.A., Lombardi R., Haasdijk E.D., Penza P., Tulen J.H. et al. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barre' syndrome: correlation with pain and recovery. *Pain.* 2012; 153: 399–409.
30. Panoutsopoulou I.G., Wendelschafer-Crabb G., Hodges J.S., Kennedy W.R. Skin blister and skin biopsy to quantify epidermal nerves: a comparative study. *Neurology.* 2009; 72: 1205–10.
31. Dyck P.J., Zimmerman I.R., O'Brien P.C., Ness A., Caskey P.E., Karnes J. et al. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Ann. Neurol.* 1978; 4: 502–10.
32. Bakkers M., Faber C.G., Peters M.J., Reulen J.P., Franssen H., Fischer T.Z. et al. Temperature threshold testing: a systematic review. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2013; 18 (1): 7–18.
33. Nebuchennykh M., Loseth S., Lindal S., Mellgren S.I. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *J. Neurol.* 2009; 256: 1067–75.
34. Lalive P.H., Truffert A., Magistris M.R., Landis T., Dosso A. Peripheral autoimmune neuropathy assessed using corneal in vivo confocal microscopy. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 403–5.
35. Gemignani F., Ferrari G., Vitetta F., Giovanelli M., Macaluso C., Marbini A. Non-length-dependent small fibre neuropathy. Confocal microscopy study of the corneal innervation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010; 81: 731–3.
36. Parambil J.G., Tavee J.O., Zhou L., Pearson K.S., Culver D.A. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir. Med.* 2011; 105: 101–5.
37. Tavakoli M., Marshall A., Pitceathly R., Fadavi H., Gow D., Roberts M.E. et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp. Neurol.* 2010; 223: 245–50.
38. Tavakoli M., Marshall A., Thompson L., Kenny M., Waldek S., Efron N. et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle and Nerve.* 2009; 40: 976–84.
39. Casanova-Molla J., Grau-Junyent J.M., Morales M., Valls-Sole J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain.* 2011; 152: 410–18.
40. Atherton D.D., Facer P., Roberts K.M., Misra V.P., Chizh B.A., Bountra C. et al. Use of the novel contact heat evoked potential stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. *BMC Neurol.* 2007; 7: 21.
41. Wong M.C., Chung J.W. Feasibility of contact heat evoked potentials for detection of diabetic neuropathy. *Muscle and Nerve.* 2011; 44: 902–6.
42. Liguori R., Giannoccaro M.P., Di Stasi V., Pizza F., Cortelli P., Baruzzi A. et al. Microneurographic evaluation of sympathetic activity in small fiber neuropathy. *Clin. Neurophysiol.* 2011; 122: 1854–9.
43. Serra J., Sola R., Quiles C., Casanova-Molla J., Pascual V., Bostock H. et al. C-nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fiber neuropathy and cold allodynia. *Pain.* 2009; 147: 46–53.
44. Serra J., Solà R., Aleu J., Quiles C., Navarro X., Bostock H. et al. Double and triple spikes in C-nociceptors in neuropathic pain states: an additional peripheral mechanism of hyperalgesia. *Pain.* 2011; 152: 343–53.
45. Serra J., Bostock H., Solà R., Aleu J., García E., Cokic B., Navarro X. et al. Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats. *Pain.* 2012; 153: 42–55.
46. Gibbons C.H., Illigens B.M., Wang N., Freeman R. Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation. *Neurology.* 2009; 72: 1479–86.
47. Nolano M., Provitera V., Caporaso G., Stancanelli A., Vitale D.F., Santoro L. Quantification of pilomotor nerves: a new tool to evaluate autonomic involvement in diabetes. *Neurology.* 2010; 75: 1089–97.
48. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., Cohen J.A. et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle and Nerve.* 2009; 39: 106–15.
49. Bickel A., Heyer G., Senger C., Maihöfner C., Heuss D., Hilz M.J., Namer B. et al. C-fiber axon reflex flare size correlates with epidermal nerve fiber density in human skin biopsies. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2009; 14: 294–9.
50. Uceyler N., He L., Schonfeld D., Kahn A.K., Reiners K., Hilz M.J. et al. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2011; 16: 304–14.
51. Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpää M., Hansson P., Jensen T.S. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1113–88.

Поступила (received) 06.06.14