

УДК 616.833.002

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22690

БИОПСИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ

Д.А. Семикова¹, Н.А. Супонева¹, Д.А. Гришина¹, Р.В. Уренева², Н.В. Белова¹,
А.М. Максимов¹, Е.В. Слесарева², В.В. Машин²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: dariagr@yandex.ru

Методика выделения нерва и спектр исследований был разработан более полувека назад в лаборатории патоморфологии нервов клиники Мэйо, (Миннесота) Питером Диком и коллегами. Несмотря на большое количество методов исследований, имеющихся сегодня в арсенале врача, биопсия нерва сохранила свое диагностическое значение. К ней прибегают в тех случаях, когда не удается установить причину нейропатии с помощью рутинных методов обследования.

Целью настоящего обзора является обсуждение информативности биопсии при различных заболеваниях периферических нервов. При направлении пациентов на эту процедуру необходимо четко понимать, на какие вопросы она может ответить. Изложенные морфологические методы исследования биоптатов нерва и получаемые при их использовании результаты позволят специалисту-неврологу оценить необходимость проведения такого рода диагностики. Спектр нозологий, приведенный в настоящем обзоре, показывает возможности использования морфологической диагностики при полинейропатиях неясного генеза.

Ключевые слова: полинейропатия, нейропатия, икроножный нерв, биопсия нерва, микроскопия.

Полинейропатии включают широкий спектр заболеваний, которые характеризуются нарушением функции и/или повреждением периферических нервов. Но если диагностика полинейропатии как синдрома зачастую не вызывает значительной клинической сложности, то выявление этиологического фактора, послужившего причиной болезни, напротив, является относительно трудной и важной задачей для выработки правильной терапевтической тактики [1].

Обследование пациентов с полинейропатией начинается с тщательного сбора анамнеза и оценки неврологического статуса с последующим проведением электронейромиографии (ЭНМГ). Данное исследование помогает определить распространенность патологического процесса (генерализованная, фокальная, мультифокальная нейропатия), тип пораженных волокон (сенсорная, моторная, сенсомоторная полинейропатия), а также характер повреждения нервов (демиелинизирующий, аксональный), однако, за редким исключением, не предоставляет информации о причине забо-

левания. Для выявления этиологии полинейропатии проводятся консультации смежных специалистов, дополнительные лабораторные (биохимические, иммунологические, иммунохимические и т.д.) исследования, выполняется люмбальная пункция, МРТ сплетений с контрастированием, УЗИ периферических нервов, генетическое тестирование, в ряде случаев – биопсия кожи, слюнной железы, подкожно-жировой клетчатки. Несмотря на обилие исследований, имеющихся в арсенале врача, биопсия нерва не утратила своего значения и в ряде случаев оказывает неоценимую помощь в сложных дифференциально-диагностических случаях и постановке верного диагноза [2]. В то время как нейропатологические процессы отражаются электрофизиологическими параметрами, состояние интерстиция (воспаление, отложение амилоида, сосудистые изменения, ишемия и т.д.), зачастую являющееся ключом к разгадке причины заболевания, оценивается только морфологически.

В настоящее время для морфологического исследования чаще всего производится за-

бор чувствительного нерва (икроножный – на ноге, поверхностный лучевой – на руке). Икроножный нерв обеспечивает кожную иннервацию заднелатеральной трети голени, латеральной поверхности пятки, стопы и мизинца [3]. Предпочтительное исследование икроножного нерва объясняется тем, что это поверхностный и легко анатомически определяемый нерв, а также тем фактом, что он часто вовлекается в патологический процесс при полинейропатии. Важно, что биопсии подвергается не весь нерв, а небольшой участок (фасцикулярная биопсия), что позволяет уменьшить риски чувствительных нарушений в результате процедуры.

Целью настоящего обзора является обсуждение информативности биопсии при различных заболеваниях периферических нервов.

Техника биопсии икроножного нерва.

Процедура получения образца икроножного нерва была подробно описана P. Dyck et al. [4]. Биопсию проводят в стерильной операционной под местной анестезией. Пациент лежит на животе или на боку. Исследуемая конечность располагается сверху и сгибается в колене под углом 90°. Чтобы снизить натяжение икроножного нерва, стопу несколько

поворачивают кнаружи. Далее по анатомическим ориентирам или с помощью УЗИ определяют малую подкожную вену около наружной лодыжки. Нерв располагается глубже и кпереди от вены [3]. Интраоперационный нейромониторинг может обеспечить надежный и безопасный забор материала. После выделения 3–5 см нерва производят анестезию его проксимальной части 0,5 % лидокаином и пересекают у места инфильтрации. Изогнутой иглой с 5-0 шелковой лигатурой трансфиксируют нерв в проксимальном отделе (рис. 1). Концы нити не завязываются, а используются впоследствии в качестве ретрактора. Придерживая свободные концы нити, не захватывая интерстициальный жир и сосуды, надрезают нерв на протяжении 3 см, затем навешивают 10 мг груз на дистальный конец мобилизованного участка нерва.

Далее нерв иссекают дистальнее точки прикрепления груза. Полученный сегмент нерва приподнимают за лигатуры и сразу же помещают в 2,5 % забуференный глутаровый альдегид (рис. 2). Этот отрезок используют для приготовления эпоксидных препаратов и «расчесанных» («расщепленных волокон», «разволокненного нерва») волокон.



Рис. 1. Выделение нерва

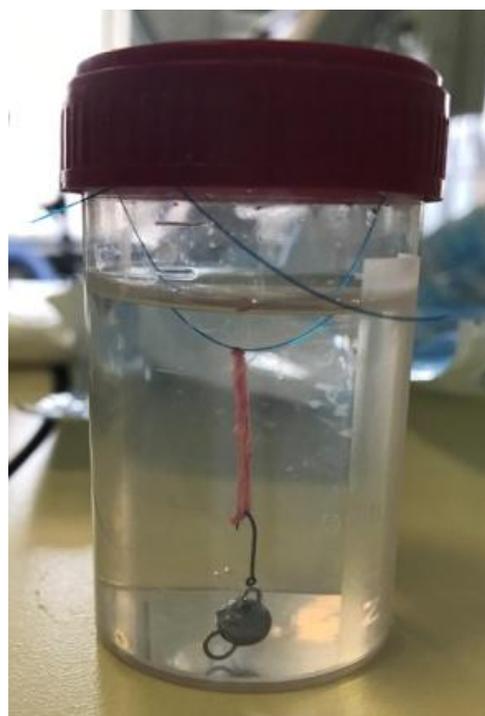


Рис. 2. Сохранение препарата икроножного нерва в глутаровом альдегиде

Второй сегмент нерва (1,5 см) точно так же препарируют, подвешивают и помещают в 2,5 % забуференный глутаровый альдегид – он будет использован для парафиновых срезов. Третий сегмент (2,5 см) замораживают

в жидком азоте и хранят при температуре -80 °С для скрининга на васкулиты, дальнейших исследований или для криостатных срезов. Методы исследования биоптата представлены в табл. 1.

Таблица 1

Методы исследования биоптата

	Окраски	
	Парафиновые срезы	гематоксилин-эозин
люксол прочный синий		оценка миелинизированных волокон
Конго красный		выявление амилоида
турбулевая синь		выявление отложений железа
трихром по Массону		оценка коллагеновых волокон
ИГХ		
- CD3, CD45, CD56, CD68; - NSE		- лимфопролиферативные заболевания; - нейроэндокринные опухоли
Эпоксидные полутонкие срезы	Фазово-контрастная микроскопия без окрашивания	точное и полное представление о состоянии аксонов и миелиновой оболочки
	Световая микроскопия с окрашиванием толудиновым синим и метиленовым синим	- метахроматические включения на поперечных срезах; - оценка перехватов Ранвье и интернодальных сегментов на продольных срезах; - оценка крупных и малых миелинизированных волокон (толщина миелиновой оболочки, особенности демиелинизации, выявление «луковичных головок», гибель миелиновых волокон) [6]; - оценка аксональной дегенерации
«Расчесанные волокна», световая микроскопия	- оценка сегментов одного миелинизированного волокна по длине и толщине на протяжении (отечность миелиновой оболочки, «томакулы»); - оценка плотности нормальных волокон, их калибра, текущей дегенерации, а также спрутинга	
Электронная микроскопия	В рутинной практике практически не используется (трудоемкий, затратный метод), широко применяется для научных исследований. Обнаруживает изменения, сложно выявляемые при световой микроскопии: - некомпактный миелин или его очаговую складчатость; - макрофаг-индуцированную демиелинизацию; - мелкие скопления иммуноглобулинов и амилоида; - патологические включения, ультраструктурные изменения в немиелинизированных волокнах; - коллагеновые карманы; - патологические процессы в немиелинизирующих шванновских клетках и т.д. [5]	
Замороженные срезы	- иммунофлуоресценция: определение отложений патологических иммуноглобулинов в эндоневрии или в миелиновых оболочках; - иммунохимическое окрашивание отложений амилоида, сформированных легкими цепями или транстиретином; - иммуногистохимическое подтверждение специфической лимфоцитарной инфильтрации эндоневрия	

После ушивания раны накладывают эластичную давящую повязку, рекомендуют наблюдение хирурга и регулярные перевязки в течение 10–14 дней. Пациенту разрешается ходить, но в течение первых 2–3 дней активность должна быть ограничена. Абсолютных противопоказаний к проведению процедуры биопсии нерва нет, относительные противопоказания такие же, как и для остальных малоинвазивных операций под местной анестезией.

Рисками, связанными с проведением процедуры, являются чувствительные нарушения (онемение, боль) в зоне иннервации икроножного нерва и медленное заживление раны [3]. Важно помнить, что биопсия нерва не всегда позволяет установить окончательный диагноз. Как правило, это связано с направлением на процедуру пациента без должных на то показаний или с ошибками при заборе материала и его транспортировке. В связи с этим направлению на биопсию нерва подлежат пациенты, у которых предполагается обнаружить специфические изменения в нерве, определяющие диагноз и последующее лечение [7].

Далее рассмотрим спектр нозологий, при которых биопсия икроножного нерва может быть информативна. В 2013 г. R. King и L. Ginsberg опубликовали главу [8], где систематизировали показания к биопсии нервов (табл. 2).

Наследственные нейропатии включают различные заболевания, такие как болезнь Шарко–Мари–Тута (ШМТ), наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, наследственные сенсо-вегетативные нейропатии, семейная амилоидная полинейропатия и многие другие [9].

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия (болезнь ШМТ). Все варианты ШМТ объединяют такие симптомы, как слабость нижних конечностей, деформации стоп, чувствительные нарушения, атрофии мышц, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов [10, 11]. При обследовании таких пациентов в первую очередь необходимо определить характер невралного повреждения (по данным ЭНМГ: аксональный или демиелинирующий), а также тип наследования (по

данным семейного анамнеза: доминантный, рецессивный или Х-сцепленный), чтобы сориентировать пациента на молекулярно-генетическое обследование [12]. Однако в некоторых семейных и спорадических случаях не удастся найти мутацию даже при исследовании всех известных на сегодняшний день генов. В таких случаях полезной может оказаться биопсия нерва [13]. Например, некоторые подтипы ШМТ1 характеризуются признаками воспаления, а также наличием демиелинизации с последующей ремиелинизацией. Нередко выявляется симптом «луковичных головок», возникающих в результате пролиферации шванновских клеток. Со временем возникает аксональная дегенерация. При ШМТ2 выявляется гистопатологический паттерн variability диаметра волокон с их гипертрофией и извитостью. Выявленные атрофические волокна располагаются группами, отмечается увеличение объема соединительной ткани [14].

Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС). У пациентов с ННСПС от сдавления обычно наблюдается рецидивирующий фокальный или мультифокальный неврологический дефицит. У большинства больных находят характерную делецию в хромосоме 17p11.2-12, захватывающую область локализации гена RMR22, или реже другие точечные мутации в этом гене. При невыявлении генетической мутации проводится биопсия нерва, которая обнаруживает очаги демиелинизации и образование томакул (утолщений миелиновой оболочки периферических нервов по типу «немецких колбасок») [15].

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП). Клиническая картина наследственной амилоидной полинейропатии может наводить на мысль о болезни Шарко–Мари–Тута. Если это спорадический случай, биопсия нерва может неожиданно выявить отложения амилоида, главным образом ТТР-САП, вызываемой мутацией de novo в амилоидогенном белке, при которой клиническая манифестация заболевания у взрослых может возникать в любом возрасте [13]. ТТР-САП следует исключать и при рефрактерных к патогенетической терапии фор-

мах ХВДП, а также при идиопатических хронических аксональных полинейропатиях [16]. Отложения амилоида обнаруживаются в различных тканях, при окраске гематоксилин-

эозином амилоид имеет гомогенно розовый цвет; при окраске Конго красным (специфическая окраска на амилоид) окрашивается в кирпично-красный цвет.

Таблица 2

Информативность биопсии нерва

Заболевание	Биопсия подтверждает диагноз	Биопсия информативна	Патологические особенности
ХВДП		да	Демиелинизация, воспаление
ШМТ1	иногда	да	Классические «луковичные головки»
ШМТ2В		да	
ШМТ4В	да		Фокальная складчатость миелина
ШМТ4С	да?	да	Истончение отростков шванновских клеток
ШМТ4D		да	Большие дегенеративные «луковичные головки»
Болезнь Фабри	да		Жировые включения в периневрии
ТТР-САП	да		Отложение амилоида
Гигантская аксональная невропатия	да		Множественные гигантские аксоны, вторичная демиелинизация
ННСПС		да	Томакулы
Наследственная сенсорная невропатия 4-го типа		да	Потеря немиелинизированных и тонких миелинизированных волокон
IgM парапротеинемия	да		Разреженный миелин
Болезнь Краббе	да		Специфические жировые включения в шванновских клетках или миелинизированных волокнах
Лепра	да		Микобактерия лепры
Лимфома	да		Моноклональные лимфоциты
Метахроматическая лейкодистрофия	да		Специфические включения в шванновских клетках
Первичный амилоидоз	да		Отложения амилоида
Токсические нейропатии		да	Спорадические гигантские аксоны, включения в шванновских клетках
Васкулит	иногда	да	Клеточная инфильтрация сосудистой стенки, гемосидерин, фибриноидный некроз

Примечание. ХВДП – хроническая воспалительная полирадикулоневропатия; ШМТ – болезнь Шарко–Мари–Тута; ТТР-САП – транстретиновая семейная амилоидная полиневропатия; ННСПС – наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления.

Приобретенные нейропатии

Нейропатии при лепре. Лепра (проказа, болезнь Хансена) – хроническое инфекционное заболевание, одна из частых причин периферической полинейропатии, главным образом в слаборазвитых и развивающихся странах. Заболевание носит системный характер и поражает производные эктодермы – слизистые оболочки, кожные покровы, периферическую нервную систему [17]. Следует отметить, что диагноз у пациента с полинейропатией в эндемичном по лепре районе заподозрить несложно. Однако при подозрении на лепру у пациента в неэндемичной области, особенно при отсутствии кожных изменений, биопсия нерва становится обязательной диагностической процедурой [18]. В зависимости от формы заболевания могут обнаруживаться следующие изменения: эпителиоидноклеточные гранулемы; диффузная инфильтрация эпителиоидными клетками нервных волокон; некроз (туберкулоидная форма); диффузная инфильтрация чувствительных нервов макрофагами с постепенным замещением нервного волокна соединительной тканью (лепроматозная форма); выперечисленные изменения в той или иной степени (промежуточная форма), причем любое течение заболевания обнаруживает палочку Хансена при окраске по Цилю–Нильсену, воспалительные изменения и фиброз эндоневрия [18, 19].

Нейропатии при васкулитах. Васкулиты – группа заболеваний, характеризующихся воспалением стенки сосудов (с некрозом или без) различных органов (кожа, почки, периферические нервы). Системный васкулит иногда манифестирует как полинейропатия, например при микроваскулярном полиангиите или эозинофильном гранулематозе с полиангиитом [20], однако изолированный васкулит периферической нервной системы также не является редкостью [21]. Именно подозрение на изолированный васкулит периферической нервной системы чаще всего обуславливает целесообразность морфологического исследования нерва, так как другие методы диагностики не могут исключить данный диагноз [22, 23]. Морфологическая картина характеризуется повреждением эпинеуря, ин-

фильтрацией сосудистой стенки Т-клетками и макрофагами, ассоциированной с некрозом [24]. В фасцикулах выявляется снижение плотности миелинизированных волокон, валлеровская дегенерация, индуцированная ишемией, а также асимметричная аксональная дегенерация [25].

Дизиммунные полинейропатии. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (ХВДП) является самой частой из известных приобретенных аутоиммунных полиневропатий [26]. В последние годы диагностика и оценка динамики ХВДП улучшились благодаря широкому применению УЗИ и МРТ периферических нервов и сплетений. При этом биопсия икроножного нерва не является обследованием «первой линии» при ХВДП [27]. К процедуре следует прибегнуть в тех случаях, когда имеется неполное соответствие диагностическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) [28], а также в случае отсутствия ответа на патогенетическую терапию 1-й линии (так называемые рефрактерные формы ХВДП). При биопсии икроножного нерва при ХВДП обнаруживаются макрофаг-ассоциированная демиелинизация, пролиферация шванновских клеток, которые формируют структуры, напоминающие луковичные головки, отек и инфильтрацию мононуклеарами эндоневрия, наличие демиелинизированных нервных волокон [29, 30].

POEMS-синдром – паранеопластическое заболевание, ассоциированное с остеосклеротической миеломой [31]. Как и ХВДП, клинически проявляется прогрессирующей моторной преимущественно демиелинизирующей полирадикулоневропатией. Результаты биопсии могут продемонстрировать неоваскуляризацию, аксональную дегенерацию и гибель волокон, сегментарную демиелинизацию, а также некомпактные миелиновые пластинки при электронной микроскопии [32].

Нейропатии, ассоциированные с лимфомой. Довольно часто злокачественные лимфомы диффузно инфильтрируют периферические нервы, в т.ч. и икроножный. Морфологически В-клеточная лимфома может проявляться аксональной дегенерацией, сегментарной демиелинизацией, диффузной кле-

точной инфильтрацией эндоневрия и субпериневрия с большими незрелыми CD-20 положительными лимфоцитами. Первичный нейролимфоматоз отмечается на начальных стадиях заболевания под маской прогрессирующей нейропатии неясного генеза [33]. В этом случае биопсия нерва является важным диагностическим этапом.

Опухоли периферических нервов. Новообразования периферических нервов, такие как шванномы, нейрофибромы и злокачественные опухоли оболочки нерва, как правило, возникают одиночно и обычно не поражают икроножный нерв. Исключения составляют наследственные опухолевые синдромы, например нейрофиброматоз, который может сопровождаться плексиформными нейрофибромами, диффузно вовлекающими все периферические нервы и корешки. Морфологическое исследование выявляет большое количество коллагеновых фибрилл, опухолевых шванновских клеток, фибробластов, макрофагов, эндотелиальных клеток и перицитов [34].

Нейропатии, ассоциированные с сакроидозом. Саркоидоз рассматривается как хроническая болезнь неясной этиологии, характеризующаяся поражением лимфатической системы, внутренних органов и кожи с образованием специфических гранулем [35]. Кроме гранулем, биоптат может обнаружить организованный кластер эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток, окруженных кольцом из Т-лимфоцитов [36].

Таким образом, современные подходы к диагностике заболеваний периферических нервов базируются не только на классических клинических и лабораторных методах исследований, но и в достаточной мере опираются на морфологическую диагностику. Являясь высокоинформативным методом исследования, гистологическое изучение препаратов нерва требует проведения технически сложной и болезненной для пациента процедуры биопсии нерва. В этом ключе задачей лечащего врача является оценка значимости проводимого исследования для выявления этиологического фактора и коррекции проводимого лечения.

Полинейропатия неясного генеза – наиболее частый диагноз, который указан в направлении на биопсию нерва. Изложенные морфологические методы исследования биоптатов нерва и получаемые при их использовании результаты позволяют специалисту-неврологу оценить необходимость проведения такого рода диагностических процедур. Описанная морфологическая методика разволокнения периферических нервов и оценки состояния миелиновых оболочек и осевых цилиндров, предложенная П. Диком и коллегами (клиника Мейо, Миннесота), является новой для отечественных протоколов диагностических исследований и в ряде сложных случаев может дать значительную информацию об этиологии и морфогенезе заболевания.

Литература

1. Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатия при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении. РМЖ. Медицинское обозрение. 2013; 36: 1843–1848.
2. Mathis S., Magy L., Le Masson G. Value of nerve biopsy in the management of peripheral neuropathies. Expert Review of Neurotherapeutics. 2018; 18 (7): 589–602.
3. Гринберг М.С. Нейрохирургия. М.: МЕДпрессинформ; 2010. 667.
4. Dyck P.J., Dyck P.J.B., Englestad J. Pathologic alterations of nerves. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. Peripheral Neuropathy. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 733–741.
5. Weis J., Brandner S., Lammens M. Processing of nerve biopsies: A practical guide for neuropathologists. Clinical Neuropathology. 2012; 31 (1): 7–23.
6. Mellgren S.I., Lindal S. Nerve biopsy – some comments on procedures and indications. Acta Neurol Scand. 2011; 124 (Suppl. 191): 64–70.
7. Grant I.A. Differential diagnosis of diabetic neuropathies. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. Diabetic Neuropathy. Ed 2. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 415–444.
8. King R., Ginsberg L. The nerve biopsy: indications, technical aspects, and contribution. In: Said G., Krarup C., eds. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 115 (3rd series): Peripheral Nerve Disorders. The Netherlands: Elsevier BV; 2013: 155–170.

9. *Mathis S., Goizet C., Tazir M.* Charcot-Marie-Tooth diseases: An update and some new proposals for the classification. *J. Med. Genet.* 2015; 52: 681–690.
10. *Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Федотов В.П.* Новая форма наследственной невропатии: болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2F. *Нервные болезни.* 2005; 2: 42–46.
11. *Vallat J.M., Mathis S., Funalot B.* The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26: 473–480.
12. *Lewis R.A., Sumner A.J., Shy M.E.* Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: a reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle nerve.* 2000; 23: 1472–1487.
13. *Duchesne M., Mathis S., Richard L.* Nerve Biopsy Is Still Useful in Some Inherited Neuropathies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2018; 77 (2): 88–99.
14. *Ericson U., Ansved T., Borg K.* Charcot-Marie-Tooth disease: muscle biopsy findings in relation to neurophysiology. *Neuromuscul. Disord.* 1998; 8: 175–181.
15. *Said G.* Indications and usefulness of nerve biopsy. *Archives of neurology.* 2002; 59 (10): 1532–1535.
16. *Conceição I., González-Duarte A., Obici L.* “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2016; 21: 5–9.
17. *Mathis S., Magy L., Vallat J.M.* Neuromuscular disorders in tropical areas. In: Preux P.M., Dumas M., eds. *Neuroepidemiology in tropical health.* 1st ed. Elsevier-Academic Press (AP); 2018: 195–211.
18. *Hui M., Uppin M.S., Challa S.* Pure neuritic leprosy: Resolving diagnostic issues in acid fast bacilli (AFB)-negative nerve biopsies: A single centre experience from South India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015; 18: 292–297.
19. *Kulshreshtha D., Malhotra K.P., Malhotra H.S.* Mandating nerve biopsy: A step towards personalizing therapy in pure neuritic leprosy. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2018. DOI: 10.1111/jns.12283.
20. *Sommer C., Geber C., Young P.* Polyneuropathies – etiology, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 83–90.
21. *Collins M.P., Hadden R.D.* The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 302–316.
22. *Pant I., Jha K., Singh R.* Peripheral neuropathy and the role of nerve biopsy: A revisit. *Indian J. Pathol Microbiol.* 2018; 61 (3): 339–344.
23. *Lawrence A., Nagappa M., Mahadevan A., Taly A.B.* Vasculitic neuropathy in elderly: A study from a tertiary care university hospital in South India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016; 19: 323–326.
24. *Khalili-Shirazi A., Gregson N.A., Londei M.* The distribution of CD1 molecules in inflammatory neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 1998; 158: 154–163.
25. *Prayson R.A., Sedlock D.J.* Clinicopathologic study of 43 patients with sural nerve vasculitis. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 484–490.
26. *Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гришина Д.А.* Хронические дисиммунные полиневропатии. В кн.: Гусев Е.И., Гехт А.Б., ред. *Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностика и лечение.* М.: ООО «Буки-Веди»; 2017: 171–190.
27. *Rajabally Y.A., Stettner M., Kieseier B.C.* CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 599–611.
28. *Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D., Bouche P.* Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur J. Neurol.* 2010; 17 (3): 356–363.
29. *Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В.* Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни.* 2016; 6 (1): 44–53.
30. *Rajabally Y.A., Adams D., Latour P.* Hereditary and inflammatory neuropathies: A review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87: 1051–1060.
31. *Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А.* POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114 (4): 4–10.
32. *Hashimoto R., Koike H., Takahashi M.* Uncompacted Myelin Lamellae and Nodal Ion Channel Disruption in POEMS Syndrome. *J. Neuropathol Exp Neurol.* 2015; 74 (12): 1127–1136.
33. *Igarashi M., Thompson E.I., Rivera G.K.* Vincristine neuropathy in type I and type II Charcot–Marie–Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathy). *Med. Pediatr. Oncol.* 1995; 25: 113–116.

34. Ferner R.E., Hughes R.A.C., Hall S.M. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J. Med. Genet.* 2004; 41: 837–841.
35. Максимова М.Ю. Нейросаркоидоз. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009; 3 (1): 35–42.
36. Tavee J.O., Stern B.J. Neurosarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine.* 2015; 36 (4): 643–656.

BIOPSY OF PERIPHERAL NERVES IN DIAGNOSTICS OF POLYNEUROPATHY

D.A. Semikova¹, N.A. Suponeva¹, D.A. Grishina¹, R.V. Ureneva²,
N.V. Belova¹, A.M. Maksimov¹, E.V. Slesareva², V.V. Mashin²

¹Research Centre of Neurology, Moscow, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: dariagr@yandex.ru

Peter Dick and colleagues developed nerve isolation technique more than half a century ago in the laboratory of nerve pathomorphism, Mayo Clinic (Minnesota). Despite a large number of available research methods nerve biopsy has retained its diagnostic value. It is used in such cases when it is impossible to establish the cause of neuropathy using routine examination techniques.

The purpose of this review is to discuss the informativeness of biopsy in various peripheral nerve disorders. Patients undergoing the procedure should clearly understand what questions it can answer. The described morphological methods for nerve biopsy and the results obtained will allow a neurologist to assess the need for such a diagnostic technique. The nosology spectrum, given in this review, shows the possibilities of morphological diagnostics for idiopathic polyneuropathies.

Keywords: polyneuropathy, neuropathy, sural nerve, nerve biopsy, microscopy.

Reference

1. Kurushina O.V., Barulin A.E. Polineuropatiya pri somaticheskikh zabolevaniyakh: rol' neurologa v diagnostike i lechenii [Polyneuropathy in patients with somatic diseases: Neurologist's role in diagnostics and treatment]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2013; 36: 1843–1848 (in Russian).
2. Mathis S., Magy L., Le Masson G. Value of nerve biopsy in the management of peripheral neuropathies. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2018; 18 (7): 589–602.
3. Grinberg M.S. *Neyrokhirurgiya* [Neurosurgery]. Moscow: MEDpressinform; 2010. 667 (in Russian).
4. Dyck P.J., Dyck P.J.B., Englestad J. Pathologic alterations of nerves. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Peripheral Neuropathy.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 733–741.
5. Weis J., Brandner S., Lammens M. Processing of nerve biopsies: A practical guide for neuropathologists. *Clinical Neuropathology.* 2012; 31 (1): 7–23.
6. Mellgren S.I., Lindal S. Nerve biopsy – some comments on procedures and indications. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124 (suppl. 191): 64–70.
7. Grant I.A. Differential diagnosis of diabetic neuropathies. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Diabetic Neuropathy.* Ed. 2. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 415–444.
8. King R., Ginsberg L. The nerve biopsy: indications, technical aspects, and contribution. In: Said G., Krarup C., eds. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 115 (3-rd series): Peripheral Nerve Disorders. The Netherlands: Elsevier BV; 2013: 155–170.
9. Mathis S., Goizet C., Tazir M. Charcot-Marie-Tooth diseases: An update and some new proposals for the classification. *J. Med. Genet.* 2015; 52: 681–690.
10. Illarionov S.N., Dadali E.L., Fedotov V.P. Novaya forma nasledstvennoy nevropatii: bolezni' Sharko–Mari–Tuta tipa 2F [A new form of hereditary neuropathy: Charcot-Marie-Tut disease, type 2F]. *Nervnye bolezni.* 2005; 2: 42–46 (in Russian).
11. Vallat J.M., Mathis S., Funalot B. The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26: 473–480.
12. Lewis R.A., Sumner A.J., Shy M.E. Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: a reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle nerve.* 2000; 23: 1472–1487.

13. Duchesne M., Mathis S., Richard L. Nerve Biopsy Is Still Useful in Some Inherited Neuropathies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2018; 77 (2): 88–99.
14. Ericson U., Ansved T., Borg K. Charcot-Marie-Tooth disease: muscle biopsy findings in relation to neurophysiology. *Neuromuscul. Disord.* 1998; 8: 175–181.
15. Said G. Indications and usefulness of nerve biopsy. *Archives of neurology*. 2002; 59 (10): 1532–1535.
16. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2016; 21: 5–9.
17. Mathis S., Magy L., Vallat J.M. Neuromuscular disorders in tropical areas. In: Preux P.M., Dumas M., eds. *Neuroepidemiology in tropical health*. 1-st ed. Elsevier-Academic Press (AP); 2018: 195–211.
18. Hui M., Uppin M.S., Challa S. Pure neuritic leprosy: Resolving diagnostic issues in acid fast bacilli (AFB)-negative nerve biopsies: A single centre experience from South India. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2015; 18: 292–297.
19. Kulshreshtha D., Malhotra K.P., Malhotra H.S. Mandating nerve biopsy: A step towards personalizing therapy in pure neuritic leprosy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2018. DOI: 10.1111/jns.12283.
20. Sommer C., Geber C., Young P. Polyneuropathies – etiology, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 83–90.
21. Collins M.P., Hadden R.D. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13: 302–316.
22. Pant I., Jha K., Singh R. Peripheral neuropathy and the role of nerve biopsy: A revisit. *Indian J. Pathol Microbiol.* 2018; 61 (3): 339–344.
23. Lawrence A., Nagappa M., Mahadevan A., Taly A.B. Vasculitic neuropathy in elderly: A study from a tertiary care university hospital in South India. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2016; 19: 323–326.
24. Khalili-Shirazi A., Gregson N.A., Londei M. The distribution of CD1 molecules in inflammatory neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 1998; 158: 154–163.
25. Prayson R.A., Sedlock D.J. Clinicopathologic study of 43 patients with sural nerve vasculitis. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 484–490.
26. Suponeva N. A., Piradov M.A., Grishina D.A. Khronicheskie disimmunnye polinevropatii [Chronic disimmune polyneuropathy]. Gusev E.I., Gekht A.B. *Bolezni nervnoy sistemy: mekhanizmy razvitiya, diagnostika i lechenie* [Diseases of the nervous system: Mechanisms of development, diagnosis and treatment]. Moscow: OOO «Buki-Vedi»; 2017: 171–190 (in Russian).
27. Rajabally Y.A., Stettner M., Kieseier B.C. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13: 599–611.
28. Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D., Bouche P. Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (3): 356–363.
29. Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Khronicheskaya vospalitel'naya demieliniziruyushchaya polinevropatiya u vzroslykh: printsipy diagnostiki i terapiya pervoy linii [Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: Principles of diagnosis and first-line therapy]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2016; 6 (1): 44–53 (in Russian).
30. Rajabally Y.A., Adams D., Latour P. Hereditary and inflammatory neuropathies: A review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 1051–1060.
31. Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg M.A. POEMS-sindrom: obzor literatury i opisaniye klinicheskikh nablyudeniy [POEMS-syndrome: Literature review and clinical observations]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114 (4): 4–10 (in Russian).
32. Hashimoto R., Koike H., Takahashi M. Uncompacted Myelin Lamellae and Nodal Ion Channel Disruption in POEMS Syndrome. *J. Neuropathol Exp Neurol.* 2015; 74 (12): 1127–1136.
33. Igarashi M., Thompson E.I., Rivera G.K. Vincristine neuropathy in type I and type II Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathy). *Med. Pediatr. Oncol.* 1995; 25: 113–116.
34. Ferner R.E., Hughes R.A.C., Hall S.M. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J. Med. Genet.* 2004; 41: 837–841.
35. Maksimova M.Yu. Neyrosarkoidoz [Neurosarcoidosis]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2009; 3 (1): 35–42 (in Russian).
36. Tavee J.O., Stern B.J. Neurosarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2015; 36 (4): 643–656.