

Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии

С.С. Никитин

НИИ общей патологии и патофизиологии; Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Контакты: Сергей Сергеевич Никитин nikitin-s@bk.ru

Анализ параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), регистрируемых игольчатыми электродами, является ключом к пониманию изменений двигательных единиц при разных нервно-мышечных болезнях. Отечественная классификация изменений ПДЕ по стадиям денервационно-реиннервационного процесса (ЭМГС-ДРП) основана на анализе результатов обследования пациентов с миогенными, синаптическими, нейрогенными и нейрональными уровнями поражения. В статье обсуждаются причины появления типичных и атипичных ПДЕ малой длительности, сниженной и повышенной амплитуды, рассматриваются взаимно дополняемые результаты оценки мышечных биоптатов и данные нейрофизиологического анализа плотности мышечных волокон и макро-ЭМГ при первично-мышечных поражениях и патологии нервно-мышечной передачи. Отсутствие первично нейрогенных изменений, подтвержденное результатами анализа плотности мышечных волокон и макро-ЭМГ, при воспалительных и невоспалительных болезнях мышц, патологии нервно-мышечной передачи делает невозможным использование ЭМГС-ДРП для оценки данных уровней поражения. Концепция ЭМГС-ДРП может быть использована лишь при невритическом и нейрональном уровнях поражения, позволяя оценивать изменение объема компенсаторной иннервации, но при этом не отражает эффективности реиннервации.

Ключевые слова: денервация мышц, реиннервация мышц, потенциалы двигательных единиц, двигательная единица, электромиографические методы, электромиография (ЭМГ), концентрические игольчатые электроды, миопатия, воспалительная миопатия, полимиозит, миастения, синдром Ламберта — Итона, нарушение нервно-мышечной передачи, болезнь мотонейрона, плотность мышечных волокон, ЭМГ одиночного волокна, макро-ЭМГ

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-16-24

Electromyographic stages of denervation/reinnervation process in neuromuscular diseases: need for revision

S.S. Nikitin

Research Institute of General Pathology and Pathological Physiology; 8, Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russia

Analysis of motor unit potentials (MUPs) parameters registered by needle EMG electrodes is the key for understanding changes of the motor units in different neuromuscular disorders. The classification of MUPs changes known as electromyographic stages (EMGS) of the denervation/reinnervation process (DRP) is based on the analysis of myogenic, synaptic neurogenic and neuronal disorders. Current article focuses on pathogenesis of typical and atypical MUPs of low duration, decreased and increased amplitude, additionally muscle biopsy data and neurophysiological assessment of muscle fiber density, and macro-EMG. The absence of primary neurogenic disturbances in inflammatory and non-inflammatory muscle diseases, as well as in neuro-muscular junction disorders, confirmed by single fiber EMG and macro-EMG makes it impossible to discuss the concept of EMG stages in patients with these levels of pathology. The EMG stages concept can be applied for peripheral nerve and motor neuron disturbances only, reflecting the volume but not the efficiency of reinnervation.

Key words: denervation, reinnervation, motor unit potentials, motor unit, electromyographic methods, electromyography (EMG), concentric needle, myopathy, inflammatory myopathy, polymyositis, myasthenia, Lambert — Eaton syndrome, neuromuscular junction disorders, motor neuron disease, muscle fiber density, single-fiber EMG, macro-EMG

Сегодня невозможно представить неврологическую клинику без электродиагностической медицины, основанной на достижениях фундаментальных исследований в области нейрофизиологии и морфологии периферических нервов и мышц. Для установления уровня поражения периферического нейромоторного аппарата широко используются методы ручной и компьютеризированной электромиографии (ЭМГ) игольчатыми концентрическими электродами (иЭМГ), позволяющими оценивать параметры двигательных единиц (ПДЕ) и состояние мышечных волокон (МВ). Изменения ПДЕ и регистрируемые виды спонтанной

активности МВ (потенциалы фибрилляций, положительные острые волны, миотонические разряды, а также комплексные разряды высокой частоты) и двигательных единиц (ДЕ) — потенциалы фасцикуляций, миокимические разряды — не имеют однозначной уровневой или нозологической специфичности [1–5]. Это может поставить нейрофизиолога или врача-исследователя в трудное положение при ответе на поставленный в направлении вопрос клинициста, который чаще всего звучит так: дифференциальный диагноз между миопатией, невритическим или нейрональным поражением. В результате более полувекково-

го опыта использования и развития клинической ЭМГ определены условия генерации ПДЕ в норме, выделены характерные изменения ПДЕ в зависимости от уровня поражения ДЕ — МВ, нервно-мышечной передачи, аксонов нерва или сегментарных мотонейронов [4–9].

В классическом отечественном исследовании, проведенном 35 лет назад, сформулированы положения об ЭМГ-стадиях денервационно-реиннервационного процесса (ЭМГС-ДРП) [10], которые в последующем были активно внедрены в практику. На основании иЭМГ 6090 мышц, исследованных у 1015 больных с нозологическими формами нервно-мышечных заболеваний с разными уровнями поражения периферического нейромоторного аппарата, были выделены 5 ЭМГС-ДРП (рис. 1). Для ежедневной работы клинических нейрофизиологов и неврологов предложенные ЭМГС-ДРП оказались удобным инструментом для оценки состояния ПДЕ на момент тестирования. Классифицируемые по ЭМГС-ДРП изменения ПДЕ стали использоваться для анализа особенностей реиннервации, оценки эффективности лечения, а также изучения патофизиологических механизмов рассматриваемых заболеваний. Выделенные ЭМГС-ДРП вошли в отечественные руководства по клинической электронейромиографии, используются в миографах для автоматического построения гистограммы ПДЕ и определения стадии процесса при вынесении результатов в заключение исследования [10–13]. При этом,

как правило, не указывается, какой способ выбран для анализа ПДЕ (ручной или компьютеризированный) и, соответственно, какие нормативные значения используются [4–6, 9]. Последнее обстоятельство имеет значение, так как нормы средней длительности будут различаться в зависимости от выбранного метода анализа, так же как и степень допустимого отклонения средних значений от нормы: $\pm 20\%$ [10, 11] или $\pm 12–14\%$ [9, 12].

В основу ЭМГС-ДРП при стандартной ручной иЭМГ положены изменение средней длительности ПДЕ и сдвиг гистограммы распределения 20 ПДЕ по длительности относительно нормы с шагом 20% . В зависимости от совокупного изменения средней длительности (уменьшения/увеличения) и сдвига гистограммы (вправо/влево) относительно нормы были выделены 5 ЭМГС-ДРП (см. рис. 1). Начальная (I ЭМГС-ДРП, снижение на $13–20\%$) и развернутая денервация (II ЭМГС-ДРП, снижение на 21% и более) происходит за счет выключения МВ из состава ДЕ. Снижение длительности и сдвиг гистограммы ПДЕ влево были тем большими, чем активнее был патологический процесс, не сопровождающийся реиннервацией. По мере естественного прогрессирования болезни за счет включения компенсаторных механизмов (по мнению авторов, независимо от уровня поражения, при болезни мотонейрона, полинейропатии и миопатии) или ответа на лечение (при полимиозите, полинейропатии) наряду с денервационными измене-

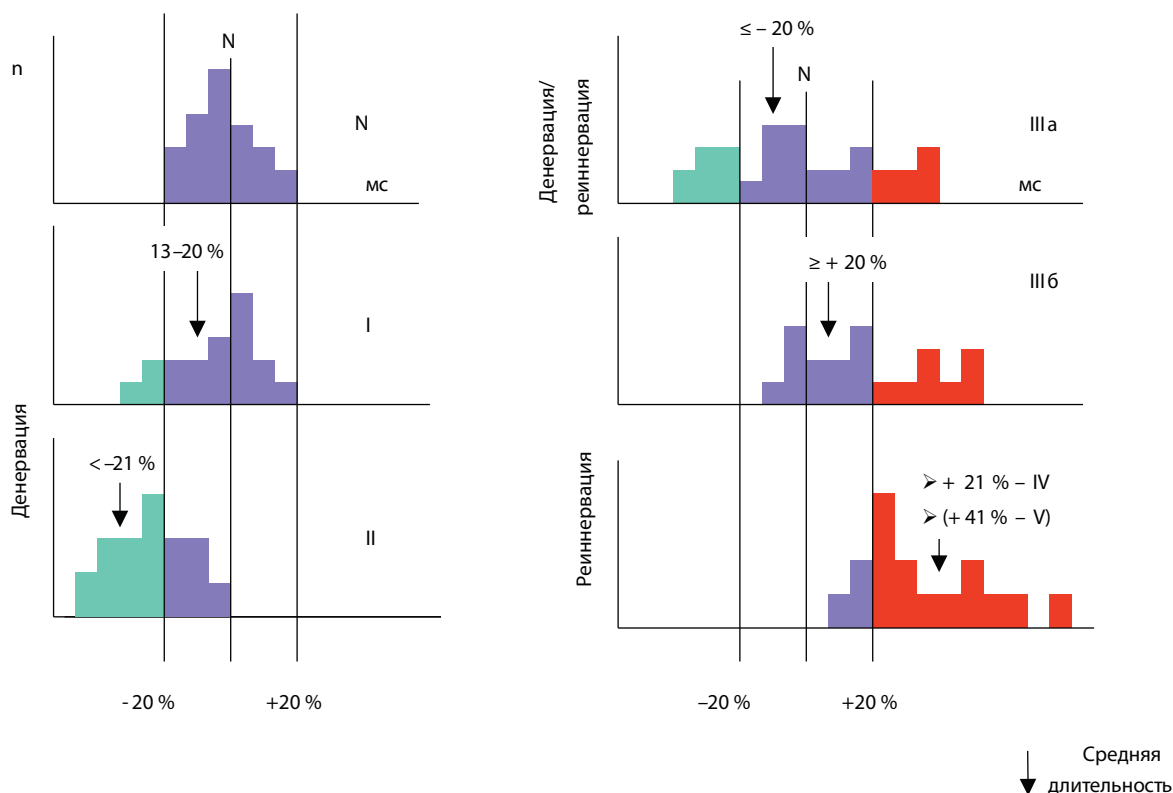


Рис. 1. ЭМГ-стадии ДРП: I – II – III – IV, V

ниями определяются признаки компенсаторной реиннервации — ПДЕ увеличенной длительности. Начальным реиннервационным изменениям соответствовала III ЭМГС-ДРП, подразделяемая на 2 подстадии (а и б) в зависимости от средней длительности ПДЕ и появления правого крыла гистограммы и/или ее сдвига вправо. Данная стадия демонстрировала динамичность происходящих в мышце денервационных и реиннервационных процессов независимо от уровня поражения периферического нейромоторного аппарата. Последующие IV и V ЭМГС-ДРП — стадии развернутой реиннервации и преобладания процессов компенсации утраченного нервного контроля над денервационными изменениями. V ЭМГС-ДРП рассматривалась как стадия, которая «отражает максимальный объем реиннервации в мышце, определяемый по максимальной амплитуде зарегистрированного в этой мышце потенциала, а также ее эффективность: чем больше гигантских ПДЕ, тем эффективнее реиннервация» [10–12]. Данное положение требует уточнения, так как необходимо различать понятия объема и эффективности реиннервации. При значительном увеличении средней длительности и амплитуды ПДЕ в развитии денервационно-реиннервационного процесса увеличивается число МВ, иннервируемых одним мотонейроном, т.е. увеличивается объем иннервации. При этом реиннервация может быть как эффективной, так и неэффективной, что в первом случае проявляется нормализацией или стабилизацией силы мышцы, а во втором — снижением силы исследованной мышцы в процессе динамического наблюдения и изменения (снижения или нарастания) ЭМГС-ДРП. В каждом конкретном случае при использовании термина «эффективность реиннервации» в заключении необходимо не только указывать ЭМГС-ДРП, но и обязательно описывать наличие, выраженность спонтанной активности и клинически определяемую силу мышцы-мишени, не говоря уже о том, что должен быть доказан невральный уровень поражения периферического нейромоторного аппарата. Неэффективная реиннервация чаще всего наблюдается у пациентов с болезнью мотонейрона (боковой амиотрофический склероз, спинальная амиотрофия), когда при V ЭМГС-ДРП нарастает выраженность пареза, при том что объем реиннервации приближается к максимальному. Таким образом, тезис о том, что «чем больше гигантских ПДЕ, тем эффективнее реиннервация» [12], некорректен. Предложена еще одна, VI ЭМГС-ДРП, стадия декомпенсации реиннервации [12], отражающая прогрессирующую гибель сегментарных нейронов, что также в основном наблюдается при болезнях мотонейрона и является частным случаем неэффективной реиннервации при развитии денервационно-реиннервационного процесса.

Выделенные стадии демонстрировали идею о единстве и неспецифичности общебиологических процес-

сов денервации/реиннервации, происходящих в мышце независимо от этиологии (наследственной или приобретенной) и уровня поражения периферического нейромоторного аппарата, которые можно анализировать методом иЭМГ. В последующем стали очевидны частные и общие противоречия при использовании ЭМГС-ДРП, в связи с чем предпринимались попытки для их разрешения [11–13].

При широком распространении в среде русскоязычных специалистов предложенные ЭМГС-ДРП, несмотря на внешне очевидное удобство их использования, не получили поддержки при обсуждении на международных симпозиумах. Недостаточное отражение в отечественной литературе механизмов и морфологических основ нейрофизиологических изменений при разных нозологических формах и уровнях поражения периферического нейромоторного аппарата [1–6, 8, 9] привело к закреплению устаревших представлений и диссонансу между зарубежными и отечественными клиническими нейрофизиологами при обсуждении вопросов как отдельных клинических случаев, так и результатов обобщенных исследований.

Для приведения теории ЭМГС-ДРП в соответствие с общепринятыми, международными представлениями необходимо кратко рассмотреть основные морфологические механизмы, лежащие в основе изменений параметров ПДЕ в зависимости от уровня поражения периферического нейромоторного аппарата.

ПДЕ в норме. ДЕ представляет собой пространственно организованную структуру, в которую входят мотонейрон переднего рога, его аксон и все иннервируемые им МВ (рис. 2). Контакт между аксоном и МВ осуществляется посредством нервно-мышечной передачи. Входящие в ДЕ миофибриллы имеют одинаковые нейрофизиологические и морфохимические свойства [2]. В норме диаметр МВ составляет 40–50 мкм; при гистохимическом типировании в поперечных срезах биоптатов волокна, принадлежащие одной ДЕ, имеют случайное («шахматное») распределение внутри мышечного пучка. Территория ДЕ обычно имеет овальную форму диаметром от 3 до 6–10 мм [4, 5, 14, 15]. Зона отведения стандартного игольчатого concentрического электрода представляет собой полусферу радиусом 1–2,5 мм, в которую с учетом «шахматного» распределения могут попасть МВ, принадлежащие нескольким ДЕ разного типа (рис. 3). При рутинной иЭМГ в оценке ПДЕ измеряют амплитуду (от пика до пика), длительность (от первого негативного отклонения волны ПДЕ до возвращения к изолинии), фазность (число пересечений компонентов ПДЕ с изолинией, в норме не больше 4), число турнов (поворотов волны ПДЕ, не пересекающих изолинию). Амплитуда ПДЕ зависит от числа МВ, находящихся на расстоянии до 500 мкм от зоны отведения, и в основном от диаметра МВ, расположенного ближе всего [9–11], что играет основополагающую роль при рассмотрении

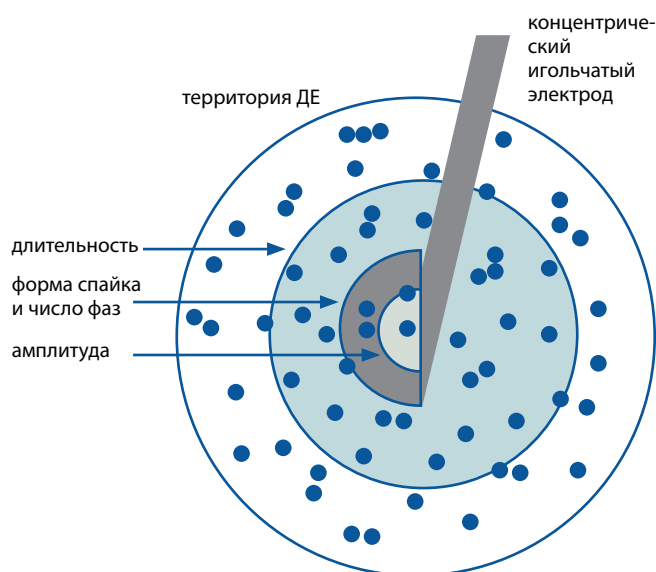


Рис. 2. Структура ДЕ [no Nandedkar S. et al., 1988] (пояснение в тексте)

генерации ПДЕ при разных уровнях поражения ДЕ. Компоненты спайка ПДЕ определяются активностью МВ, находящихся на расстоянии до 1 мм от зоны отведения, а число турнов и полифазия зависят от темпоральной дисперсии потенциалов действия отдельных МВ, расположенных в радиусе регистрации. Длительность ПДЕ определяется числом МВ, располагающихся на расстоянии до 2,5 мм от зоны отведения. Таким образом, длительность ПДЕ отражает размер ДЕ, т.е. число МВ в ДЕ.

Механизмы формирования ПДЕ в норме и при патологии невозможно обсуждать без рассмотрения дополнительных методов изучения ДЕ — определения плотности МВ и макроэлектромиографии (макро-ЭМГ) [14, 15]. Плотность распределения МВ в ДЕ, или плотность МВ (от англ. fiber density, FD), определяется с помощью электрода для регистрации одиночного МВ с радиусом полусферы области регистрации 300 мкм. По числу регистрируемых потенциалов отдельных МВ определяется FD, которая в условных единицах не превышает 2 (в среднем, в зависимости от мышцы, — 1,2–1,8), так как в ДЕ располагается не больше двух МВ, входящих в ДЕ. При поражении периферического нейромоторного аппарата увеличение FD констатирует факт изменения числа источников биосигнала в зоне отведения и, соответственно, перестройку структуры ДЕ [6, 8, 14, 15]. По сравнению со всеми остальными нейрофизиологическими методами анализ FD — самый чувствительный способ обнаружения изменения архитектоники ДЕ.

Для определения размеров ДЕ используется макро-ЭМГ с регистрацией суммарного потенциала ДЕ специальным иглоукачивающим макроэлектродом с большой отводящей поверхностью. Отводящая часть электрода в 15 мм достаточна для регистрации активности всех МВ одной ДЕ, в норме располагающихся на террито-

рии 5–11 мм [14, 15]. В отличие от иЭМГ при макро-ЭМГ основным анализируемым параметром является не длительность, а амплитуда регистрируемого макропотенциала. Снижение макропотенциала свидетельствует об уменьшении, а его повышение — об увеличении площади ДЕ.

Изменения ПДЕ при первично-мышечных болезнях.

При первично-мышечных заболеваниях (наследственных и приобретенных) в целом происходят однотипные изменения, влияющие на параметры ПДЕ, различающиеся по выраженности в зависимости от этиологии состояния. Морфологические исследования часто обнаруживают следующие изменения МВ, происходящие в случайном порядке: разнокалиберность размеров с развитием глубокой атрофии отдельных волокон или групп из нескольких близлежащих МВ, значимая гипертрофия отдельных волокон, продольное расщепление МВ, базофильные (регенерирующие) МВ, сегментарные некрозы отдельных МВ (рис. 4–6). Вариабельность диаметра МВ и атрофия на ранних стадиях приводят к увеличению числа фаз и турнов ПДЕ при сохраненной длительности, если не происходит выпадения отдельных волокон из структуры ДЕ. По мере развития болезни и гибели все большего числа МВ территория ДЕ прогрессивно уменьшается, что приводит к уменьшению как амплитуды, так и длительности регистрируемых ПДЕ. Развивающиеся некрозы нарушают целостность МВ таким образом, что образуется 2 сегмента: сохраняющий синаптический контакт с аксоном и утративший иннервацию (именно этот сегмент и является генератором спонтанной активности при первично-мышечных болезнях, а не прямого нарушения целостности иннервирующего аксона). В случаях продольного расщепления МВ возможно формирование иннервации для каждой образовавшейся отдельной части волокна [14–16]. В оболочку МВ входят клетки-сателлиты, обладающие способностью к делению и миогенной дифференцировке, что обеспечивает репаративный потенциал скелетной мышечной ткани [17]. При активации регенерации клетки-сателлиты в конечном итоге получают коллатеральную иннервацию, что также отражается на увеличении плотности МВ в ДЕ. Описанные явления (расщепление и регенерация) приводят к увеличению плотности МВ при миопатиях и полимиозите ($FD > N$), но при этом площадь ДЕ при макро-ЭМГ не только увеличивается, но может быть сниженной [14]. Например, при норме до $1,7 \pm 0,12$ для выбранной мышцы, при пояснично-конечностной мышечной дистрофии FD может увеличиваться до 2,45; при миопатии Дюшенна — до 2,85, при полимиозите — до 2,6 [15–17]. Это объясняет ранее описанные скопления МВ одного гистохимического типа в биоптатах, которые выглядят как «скопления небольшого размера» (tiny-groups), но на самом деле они не определяют появления ПДЕ увеличенной длительности [18, 19]. На развернутых стадиях дистро-

фических изменений МВ может обнаруживаться фиброз эндомизия, замещение жировой тканью, что также изменяет электрические свойства ткани и проводящие свойства МВ как объемного проводника, возможна гипертрофия МВ, — все это приводит к генерации отдельными волокнами потенциалов измененной

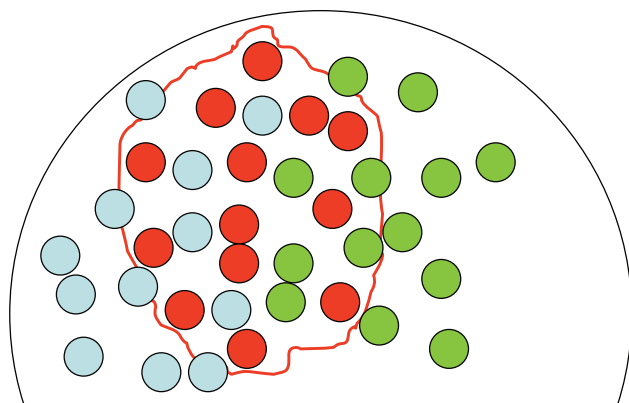


Рис. 3. Схема поперечного сечения мышцы в норме. «Шахматное» распределение МВ трех ДЕ. Красная линия — условная площадь ДЕ. $FD = N$ (пояснение в тексте)

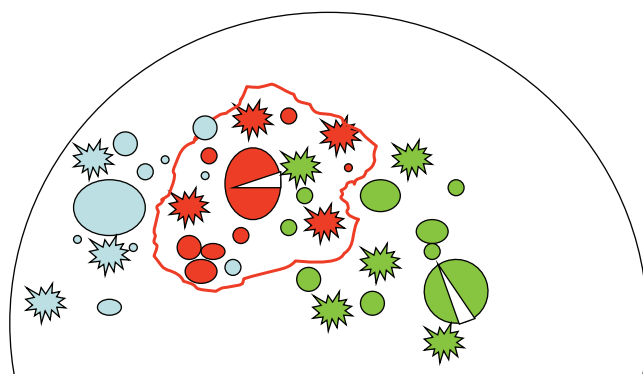


Рис. 4. Изменение архитектуры и уменьшение площади ДЕ при первично-мышечном поражении, $FD > N$. * Некрозы МВ (пояснение в тексте)

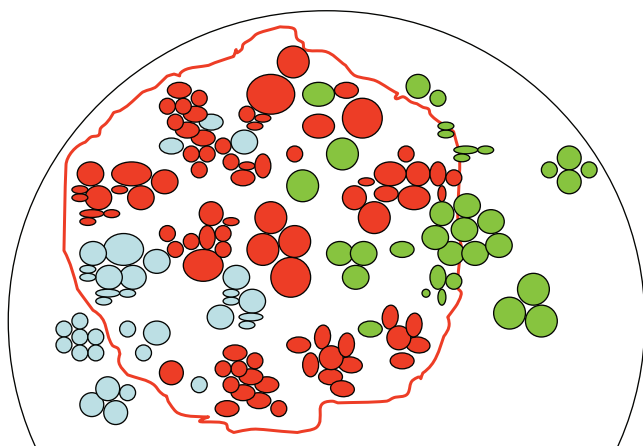


Рис. 5. Изменение архитектуры и увеличение площади ДЕ при нейрогенном поражении, $FD > N$ (пояснение в тексте)

длительности и высокой амплитуды. При значительных изменениях объема эндомизия и прогрессирующей атрофии все большее число МВ будет располагаться на значительном расстоянии от зоны отведения электрода, что приводит к падению амплитуды ПДЕ, но при этом потенциалы могут иметь как уменьшенную, так и увеличенную длительность, а также увеличенное число фаз. Кроме того, полифазные ПДЕ увеличенной длительности при первично-мышечных болезнях являются следствием снижения скорости проведения по регенерирующим МВ и в меньшей степени — изменения проведения по незрелым «реиннервационным терминалам», так как в противном случае для получения подобных ПДЕ протяженность терминали должна быть не менее 60–80 мм, что не соответствует реалиям [19, 20]. Вопрос о значимости и информативности полифазных ПДЕ увеличенной длительности при подозрении на первично-мышечный уровень поражения предложено решать расчетом средней длительности после исключения из анализа всех полифазных ПДЕ [15, 19–23]. Следует отметить, что данный принцип анализа для разграничения «миопатического» и «нейрогенного» уровней поражения не был соблюден при обосновании и классификации обсуждаемых ЭМГС-ДРП, а также при последующих уточнениях по мере накопления опыта практического их использования. Это укрепило ошибочные представления о механизмах генерации ПДЕ при выбранных нозологических формах с разными уровнями поражения ДЕ.

Из практики хорошо известно, что при очевидном первично-мышечном поражении, например при плече-лопаточно-конечностной мышечной дистрофии, пояснично-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофиях, мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, миопатии Дюшенна, наряду с характерными ПДЕ уменьшенной длительности в ряде случаев обнаруживаются потенциалы, которые трудно отличить по типологии от ПДЕ, обычно выявляемые при доказанных невритических поражениях [23–25]. Эти потенциалы могут быть полифазными, уменьшенной, нормальной, а иногда даже увеличенной длительности и имеют в структуре узкий центральный высокоамплитудный пик. Возникновение подобных потенциалов связано с частым появлением при миопатии компенсаторной гипертрофии и гиперконтракции отдельных МВ, которые имеют иные электрические свойства объемного проводника и генерируют потенциалы высокой амплитуды. В случаях попадания подобного волокна в центр зоны отведения электрода регистрируется ПДЕ высокой амплитуды, который может быть ошибочно отнесен к нейрогенным изменениям [11, 23–25]. В сомнительных и спорных случаях наличия «нейрогенных изменений» при клинически очевидном первично-мышечном уровне поражения отсутствие увеличения макропотенциала при макро-ЭМГ оказывается

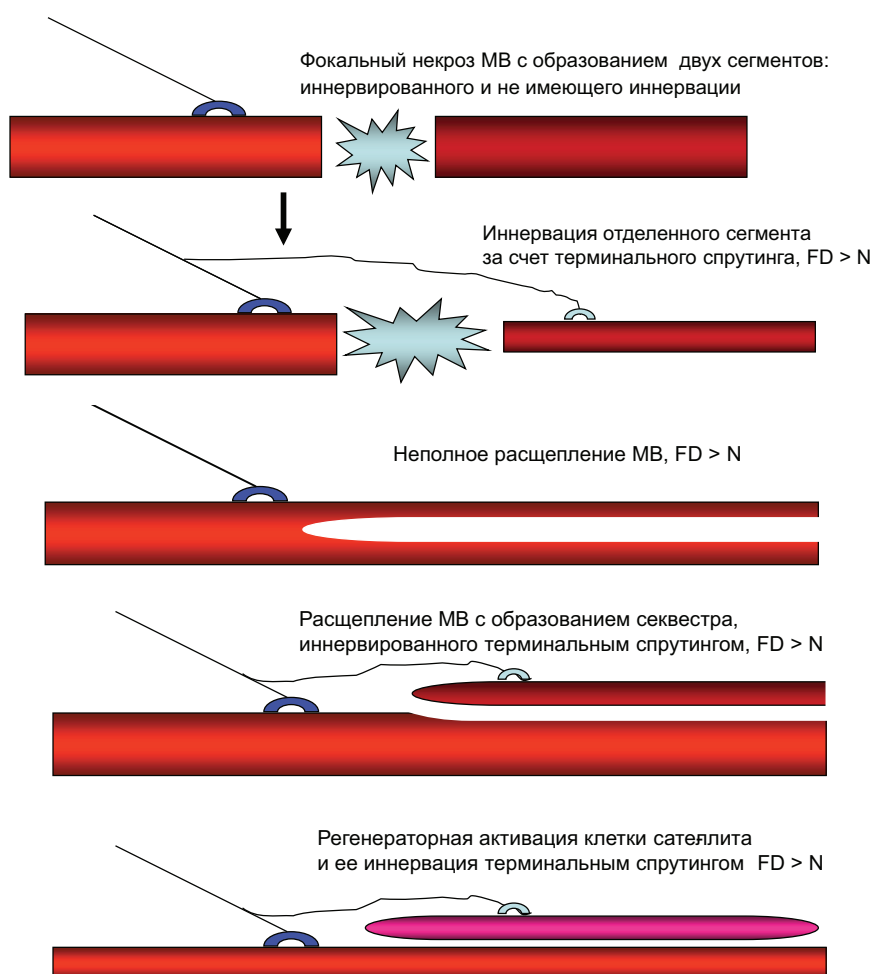


Рис. 6. Варианты патологических изменений при первично-мышечных заболеваниях, приводящие к увеличению FD

решающим в доказательстве не нейрогенного механизма появления типологически трудно дифференцируемого ПДЕ. Несмотря на увеличение FD и «невритические ПДЕ» при миопатии макро-ЭМГ не обнаруживает увеличения размеров ДЕ, ожидаемого при реиннервации [11, 14, 15, 20, 24].

Таким образом, все морфогистохимические изменения при миопатиях с перестройкой архитектоники мышц определяются регенераторно-дистрофическими и некротическими нарушениями, которые приводят к характерному уменьшению территории ДЕ и регистрации ПДЕ уменьшенной длительности и амплитуды. Появление отдельных ПДЕ увеличенной амплитуды связано с наличием гипертрофии или гиперконтракции MB [14, 15, 23–25].

Изменения ПДЕ при нарушениях нервно-мышечной передачи. В диагностике миастении и синдрома Ламберта–Итона используются общепринятые методы разночастотной электрической стимуляции [2], в то время как иЭМГ проводится в случаях подозрения на сочетание миастении с воспалительной миопатией (миастения-полимиозит), хронической воспалительной нейропатией и синдромом Исаакса [1, 2, 4].

При обсуждении данного уровня поражения следует различать пост- и пресинаптические механизмы развития изменений. В случае постсинаптических нарушений, наблюдаемых при миастении гравис, рутинные морфогистохимические исследования в мышечных биоптатах выявляют неспецифические изменения в виде лимфогистиоцитарных инфильтратов, возможно увеличение представленности и небольшие скопления (группировки) MB 1-го типа (до 7–14 MB), в ряде случаев атрофия волокон 2-го типа [26, 27]. Описанные изменения не являются обязательными, и во многих случаях отклонений от нормы не обнаруживается. При миастении в 55 % случаев регистрируются ПДЕ сниженной амплитуды и малой длительности [28–31]. В основе изменений лежит несостоятельность нервно-мышечной передачи отдельных MB, разбросанных по территории ДЕ. Доказательством структурной сохранности MB являются отсутствие спонтанной активности, нестабильность амплитуды ПДЕ, наблюдаемой в процессе утомления во время тестирования, увеличение амплитуды и длительности ПДЕ при охлаждении и уменьшение этих параметров при нагревании, а также положительная реакция на введение

Пациенты, включенные в исследование при разработке ЭМГС-ДРП в зависимости от уровня поражения периферического нейромоторного аппарата [по 4]

Диагноз	Число больных	Уровень поражения
1-я группа, n = 654 (64 %)		
Миастения и миастенические синдромы	320	Нервно-мышечная передача
Прогрессирующие мышечные дистрофии	160	Мышечные волокна
Воспалительные миопатии (полимиозит)	174	Мышечные волокна
2-я группа, n = 361 (36 %)		
Полинейропатии и травмы нервов	143	Аксоны
Полиомиелит (резидуальная стадия)	60	Сегментарные мотонейроны
Боковой амиотрофический склероз, спинальная амиотрофия	158	Сегментарные мотонейроны
Всего обследовано больных	1015 (100 %)	

антихолинэстеразных препаратов (прозерина) в адекватной дозе. Нестабильность параметров ПДЕ связана с постсинаптическим обратимым блоком, который становится очевидным при поддержании продолжительного произвольного усилия и появления утомления мышцы. В 25 % случаев при миастении отмечается увеличение плотности МВ ($FD > N$), что говорит о реорганизации ДЕ в случаях функциональной денервации максимально измененных концевых пластинок и формирования локального спрутинга, как это было показано при экспериментальной аутоиммунной миастении [31]. Следует также вспомнить о результатах негативного действия антихолинэстеразных препаратов на нервно-мышечную передачу экспериментальных животных [32, 33], что не исключает токсического денервационного эффекта на синапс и объясняет увеличение FD за счет локального (терминального) спрутинга [14, 28, 29]. Данное наблюдение заслуживает пристального внимания при обсуждении причин и последствий нейрофизиологических изменений при миастенических кризах (результаты обсуждения наблюдений, полученные д.м.н. Н.И. Щербаковой). Более детально особенности работы отдельных МВ и ДЕ при миастении рассмотрены в многочисленных исследованиях с использованием ЭМГ отдельного МВ [14, 15, 29, 30].

В ряде исследований с использованием иЭМГ в мышцах пациентов с синдромом Ламберта–Итона регистрируются полифазные и непполифазные ПДЕ уменьшенной амплитуды и длительности, по типологии не отличимые от потенциалов, обнаруживаемых при первично-мышечном уровне поражения [34, 35]. Однако, как уже говорилось выше, сопоставление результатов морфологических исследований не объяс-

няет причину выявленных «псевдомиопатических» изменений. В основе патофизиологического механизма уменьшения длительности и амплитуды ПДЕ при синдроме Ламберта–Итона лежат снижение потенциала концевой пластинки МВ вследствие недостаточного выделения квантов ацетилхолина из пресинаптической терминали и, как следствие, недостаточная деполяризация постсинаптической мембраны и невозможность распространения потенциала действия по МВ. В результате в случайном порядке часть МВ остается неактивированной и не участвует в формировании ПДЕ, что и проявляется снижением амплитуды и уменьшением длительности потенциала. Повторное исследование той же мышцы после ее максимального произвольного напряжения приводит к нормализации ранее заблокированных ПДЕ, что подтверждает пресинаптический уровень поражения [34, 35].

Таким образом, в случаях нарушения работы нервно-мышечной передачи на пре-/постсинаптическом уровне имеющиеся изменения ПДЕ при иЭМГ не связаны ни с патологией, приводящей к нарушению целостности МВ, ни с нарушением функции аксонов периферических нервов.

Изменения ПДЕ при поражениях периферических нервов и сегментарных мотонейронов. В случаях нарушения функциональных свойств моторных волокон периферических нервов любой этиологии (наследственные и приобретенные заболевания, травмы) и сегментарных мотонейронов (боковой амиотрофический склероз, спинальная амиотрофия, полиомиелит) в мышцах развиваются денервационно-реиннервационные изменения. В мышечных биоптатах независимо от уровня поражения на ранних стадиях обнаруживаются признаки денервационных изменений и появления уменьшенных в размере ангулярных МВ, ядерной реакции волокон, некрозы волокон без воспалительной реакции. В случаях «острой» периферической денервации и на самых ранних этапах реиннервации могут регистрироваться ПДЕ малой длительности и амплитуды, не отличимые от «миопатических» потенциалов, а при «остром» поражении сегментарных мотонейронов число регистрируемых ПДЕ уменьшено, но все они имеют нормальные параметры [14, 15]. По мере развития реиннервации отмечается характерное изменение архитектоники мышцы с появлением группировок МВ одного гистохимического типа. Группировки могут быть разного размера, а также состоять из МВ разной степени атрофии. В ряде случаев имеется гипертрофия МВ. Описанные изменения являются неспецифическими и по выраженности зависят от тяжести поражения и активности патологического процесса и в тех случаях, когда это возможно, эффективной терапии (в основном это касается аутоиммунных нейропатий, отвечающих на введение кортикостероидов). В условиях развития реиннервации плотность МВ увеличивается, что подтверждается

регистрацией ПДЕ увеличенной амплитуды и длительности при иЭМГ, а также увеличения плотности МВ ($FD > N$) и территории ДЕ по данным макро-ЭМГ [12, 14].

Рассмотренные выше морфологические основы и механизмы генерации ПДЕ в норме и при патологии при разных уровнях поражения и, соответственно, разных нозологических формах заставляют ретроспективно пересмотреть ЭМГС-ДРП с учетом нозологических форм, отобранных для исследования. В таблице представлен перечень обследованных пациентов с разными нервно-мышечными заболеваниями в зависимости от уровня поражения. Основную (1-ю) группу составили 654 (64 %) пациента с первично-мышечными и синаптическими болезнями, которые по определению не имели денервационных и/или реиннервационных изменений. В группу с доказанными денервационными/реиннервационными изменениями (2-ю) вошел только 361 (36 %) пациент.

Как следует из таблицы, большая часть результатов получена при исследовании мышц 654 пациентов, у которых изменение ПДЕ происходит по механизмам, описанным выше при рассмотрении первично-мышечного, пре-/постсинаптического уровней поражения, и не может учитываться при обосновании I, II и III стадий как стадий денервационно-реиннервационного процесса. Все результаты, полученные при обследовании пациентов 1-й группы, должны были быть исключены из исследования как не удовлетворяющие определению денервационно-реиннервационного процесса. Изменения ПДЕ на этапах преимущественной денервации (I–II ЭМГС-ДРП) и стадии начальных реиннервационных изменений (III ЭМГС-ДРП) в случаях первично-мышечного и синаптического уровней поражения не определяются денервацией и, соответственно, не могут учитываться при анализе общебиологических процессов компенсации дефекта при поражении периферического нейромоторного аппарата. Все изменения ПДЕ при иЭМГ, использованные для определения условной ЭМГС-ДРП, отвечают поставленной задаче только при исследовании пациентов 2-й группы и требуют уточнения при выделении I и II ЭМГС-ДРП при не вызывающих сомнения на существование III, IV и V ЭМГС-ДРП. Попытка аналогичной классификации изменения ПДЕ на стадии (0, 1, 2, 3, 4 и 5) в зависимости от изменения длительности при иЭМГ с автоматической компьютеризированной обработкой результатов предпринята

у пациентов с болезнью мотонейронов [36]. При этом авторы рассматривали ЭМГС-ДРП не только на основании изменения ПДЕ, но также учитывали клиническое состояние исследованной мышцы и проследили аналогичную последовательность происходящих изменений [36, 37], в целом соответствующую наблюдениям, описанным ранее [4]. Проведенные той же группой исследования однозначно подтвердили, что независимо от тяжести поражения мышц при миопатии нет денервационно-реиннервационных изменений [38].

Проведенный анализ дает основание утверждать, что понятие ЭМГС-ДРП справедливо только для случаев с доказанным невритическим или нейрональным уровнями поражения периферического нейромоторного аппарата. Для случаев первично-мышечных заболеваний или болезней, связанных с поражением нервно-мышечной передачи на пост-/пресинаптическом уровнях (независимо от того, являются эти заболевания приобретенными или наследственными), использование понятия ЭМГС-ДРП некорректно. Целесообразность предложения для случаев «неденервационных» уровней поражения заменить термин «ЭМГС-ДРП» на «ЭМГС патологического процесса» [12] также вызывает сомнение, так как по сути не меняет использованных принципов выделения «ЭМГ-стадий патологического процесса», т.е. не учитывает патофизиологических механизмов и общепринятых представлений о критериях дифференцировки первично-мышечного, невритического и нейронального уровней поражения. Предложенный способ выделения ЭМГС-ДРП с учетом средней длительности (уменьшения/увеличения) и смещения гистограммы распределения ПДЕ (влево/вправо) относительно нормы [4, 7] сегодня потерял свою актуальность и может быть использован только для частных случаев констатации нейрофизиологической стадии патологического процесса и тем более не имеет смысла для оценки эффективности терапии без учета эффективности реиннервации.

Отдавая дань уважения отечественной школе клинической электронейромиографии, в свое время много сделавшей для развития метода иЭМГ, сегодня при обследовании пациентов с болезнями периферического нейромоторного аппарата и представлении иЭМГ-результатов целесообразно использовать рекомендации, принятые международным сообществом, которые будут рассмотрены в последующих публикациях в журнале «Нервно-мышечные болезни».

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fuglsang-Frederiksen A. The role of different EMG methods in evaluating myopathy. *Clin Neurophysiol* 2006;117: 1173–89.
2. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice* (3rd edition). 2001, 1024 p.
3. Федотов В.П., Курбатов С.А., Иванова Е.А. и др. Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(3):55–66. [Fedotov V.P., Kurbatov S.A., Ivanova E.A. et al. Clinical and electromyographic criteria of inherited myotonic syndromes diagnosis. *Nervno-mishechnie bolezni = Neuromuscular Diseases* 2012;(3):55–66. (In Russ.)].
4. Stålberg E., Daube J. Electromyographic methods. In: *Handbook of Clinical Neurophysiology* 2003;2:147–85.
5. Nandedkar S., Sanders D., Stålberg E., Andreassen S. Simulation of concentric needle EMG motor unit action potentials. *Muscle Nerve* 1988;11:151–9.
6. Stålberg E., Karlsson L. Simulation of EMG in pathological situations. *Clin Neurophysiol* 2001a;112:869–78.
7. Stålberg E., Karlsson L. Simulation of the normal concentric needle electromyogram by using a muscle model. *Clin Neurophysiol* 2001b;112:464–71.
8. Никитин С.С. ЭМГ-анализ развития денервационно-реиннервационного процесса при заболеваниях нейромоторного аппарата у человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1983. 22 с. [Nikitin S.S. EMG analysis during denervation-reinnervation process development at neuromotor apparatus diseases in man. Abstract of a thesis of ... Ph.D. in Medicine. M., 1983. 22 p. (In Russ.)].
9. Bischoff C., Stålberg E., Falk B., Edebol Eeg-Olofsson K. Reference values of motor unit action potentials obtained with multi-MUP analysis. *Muscle Nerve* 1994;17:842–51.
10. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Кевиш А.В. Электромиография с использованием игольчатых электродов в анализе структуры и функционального состояния двигательных единиц при нервно-мышечных болезнях. *Журн неврол и психиатр* 1980;80(6):822–9. [Gekht B.M., Kasatkina L.F., Kevish A.V. Electromyography using needle electrodes in analysis of structure and functional status of motor units at neuromuscular diseases. *Journal nevrologii i psichiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry* 1980;80(6):822–9. (In Russ.)].
11. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных болезней. Таганрог: ТРТУ, 1997. 370 с. [Gekht B.M., Kasatkina L.F., Samoylov M.I., Sanadze A.G. Electromyography in diagnosis of neuromuscular diseases. Taganrog: Taganrog State Radio Engineering University, 1997. 370 p. (In Russ.)].
12. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. М.: Медика, 2010. 416 с. [Kasatkina L.F., Gilvanova O.V. Electromyography test methods in diagnosis of neuromuscular diseases. *Needle Electromyography*. M.: Medika, 2010. 416 p. (In Russ.)].
13. Николаев С.Г. Атлас по электромиографии. Иваново. ИПК «ПресСто», 2010. 468 с. [Nikolaev S.G. Atlas of Electromyography. Ivanovo. IPK "PresSto", 2010. 468 p. (In Russ.)].
14. Stålberg E., Trontelj J.V., Sanders D. Single fiber electromyography. Edshagen Publishing House, 2010. 400 p.
15. Bertorini T., Stålberg E., Yuson C., Engel K. Single-fiber electromyography in neuromuscular disorders: correlation of muscle histochemistry, single-fiber electromyography, and clinical findings. *Muscle Nerve* 1994;17:345–53.
16. Swash M., Schwartz S. Implications of longitudinal muscle fibre splitting in neurogenic and myopathic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1977;40:1152–9.
17. Ciciliot S., Schiaffino S. Regeneration of mammalian skeletal muscle. Basic mechanisms and clinical implications. *Curr Pharm Des*. 2010;16(8):906–14.
18. Engel W.K. Integrative histochemical approach to the defect of Duchenne muscular dystrophy. In: Rowland L.P. (Ed): *Pathogenesis of the muscular dystrophies*. NY: American Elsevier, Excerpta Medica, 1977, p. 277–309.
19. Uncini A., Lange D.J., Lovence R.E., et al. Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: a quantitative study with pathological correlation. *Muscle Nerve* 1990;13:263–7.
20. Liguori R., Fuglsang-Frederiksen A., Nix W. et al. Electromyography in myopathy. *Neurophysiol Clin* 1997;27:200–3.
21. Trojaborg W. Motor unit disorder and myopathies. In: Hallyday A.M., Butler S., Paul R., eds: *A Textbook of Clinical Neurophysiology*. New York, John Wiley & Sons, 1987, p. 417–438.
22. Trojaborg W. Quantitative electromyography in polymyositis: a reappraisal. *Muscle Nerve* 1990;13(10):964–71.
23. Zalewska E., Hausmanowa-Petrusewicz I. Effectiveness of motor unit potentials classification using various parameters and indexes. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:1380–7.
24. Rowińska-Marcińska K., Szmidt-Sałkowska E., Fidziańska A. et al. Atypical motor unit potentials in Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). *Clin Neurophysiol* 2005;116(11):2520–7.
25. Rowińska-Marcińska K., Szmidt-Sałkowska E., Kopeć A. et al. Motor unit changes in inflammatory myopathy and progressive muscular dystrophy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000;40(7):431–9.
26. Pascuzzi R.M., Campa J.F. Lymphorrhage localized to the muscle end-plate on myasthenia gravis. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:934–7.
27. Maselli R.A., Richman D.P., Willaman R.I. Inflammation at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *Neurology* 1991;41:1497–504.
28. Cruz Martinez A., Ferrer M.T., Diez Tejedor E. et al. Diagnostic yield of single fiber electromyography and other electrophysiological technique in myasthenia gravis. I. Electromyography, automatic analysis of the voluntary pattern, and repetitive nerve stimulation. *EMG Clin Neurophysiol* 1982;22:377–93.
29. Cruz Martinez A., Ferrer M.T., Peres Conde M.C. et al. Diagnostic yield of single fiber electromyography and other electrophysiological technique in myasthenia gravis. II. Jitter and motor unit fiber density studies. Clinical remission and thymectomy. *EMG Clin Neurophysiol* 1982;22:395–417.
30. Engel A.G. Molecular biology of end-plate disease. In Salpeter M.M. (ed): *The vertebrate neuromuscular junction*. New York, Alan R. Liss, 1987; p. 361–424.
31. Engel A.G., Tsujihata M., Lindstrom J.M., Lennon V.A. The motor endplate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis: a quantitative ultrastructural study. *Ann Acad Sci* 1976;274:60–79.
32. Roberts D.V., Thesleff S. Acetylcholine release from motor nerve endings in rat treated with neostigmine. *Eur J Pharmacol* 1969;6:281–5.
33. Engel A.G., Lambert E.H., Santa T. Study of anticholinesterase therapy. Effects on neuromuscular transmission and motor end-plate structure. *Neurology* 1973;23:1273–81.
34. Komatsu T., Bokuda K., Shimutzu T. et al. Pseudomyopathic changes in needle electromyography in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013, AID 3692278: p. 2.
35. Oh S.J. Electromyography: neuromuscular transmission. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
36. Emeryk-Szajewska B., Kopec J., Karwamska A. The reorganisation of motor units in different motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1997;20(3):306–15.
37. Emeryk-Szajewska B., Kopec J., Karwamska A. The reorganisation of motor units in motor neuron disease. *EMG Clin Neurophysiol* 2003;43(1):23–31.
38. Emeryk-Szajewska B., Kopec J. Electromyographic pattern in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Part I: electromyographic pattern in subsequent stages of muscle lesions in Duchenne muscular dystrophy. *EMG Clin Neurophysiol* 2008;48(6–7):265–77.