

МАТЕРИАЛЫ

**конференции
«Дифференциальный диагноз
в клинике нервно-мышечных
болезней»**

28–29 марта 2014 г.

Москва

Список наиболее употребительных сокращений

АД — артериальное давление
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
ВНС — вегетативная нервная система
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
БАС — боковой амиотрофический склероз
в/в — внутривенно, внутривенный
КФК — креатинфосфокиназа
ЛФК — лечебная физкультура
МР — магнитно-резонансный
МРТ — магнитно-резонансная томография
НМЗ — нервно-мышечное заболевание
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОИТ — отделение интенсивной терапии
ПДЕ — потенциалы двигательных единиц
п/к — подкожно, подкожный
ПМД — прогрессирующая мышечная дистрофия
ПНС — периферическая нервная система
ПЦР — полимеразная цепная реакция
СКТ — спиральная компьютерная томография
СРВ — скорость распространения возбуждения
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЭМГ — электромиография
ЭНМГ — электронейромиография

Поражение периферической нервной системы у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим операциям

Н.Р. Давидов, О.И. Виноградов, Ю.И. Гороховатский, В.Г. Гудымович, Ф.А. Занеддинов, А.Н. Кузнецов
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Цель работы — определить причины возникновения поражения периферической нервной системы у пациентов, подвергшихся операциям на сердце.

Материалы и методы. В основную группу вошли 13 пациентов (9 мужчин и 4 женщины), у которых после операции на сердце дебютировала полинейропатия. Пациентам выполняли кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения (аортокоронарное шунтирование — 8, реконструктивные операции на клапанах сердца — 5). Контрольную группу составили 18 пациентов, которые также подверглись операциям на сердце в условиях искусственного кровообращения, однако в послеоперационном периоде у них отсутствовали признаки полинейропатии.

Пациенты обеих групп имели сопоставимые характеристики по возрасту и полу. Выполняли стимуляционную ЭНМГ до оперативного вмешательства и на 7-е сутки после него. Оценивали амплитуду, скорость проведения по моторным и сенсорным волокнам. У всех больных анализировали периоперационные особенности, которые могли послужить причиной полинейропатии.

Результаты. У пациентов основной группы достоверно чаще в послеоперационном периоде наблюдали синдром полиорганной недостаточности и системный воспалительный ответ ($p < 0,05$). У пациентов контрольной группы в послеоперационном периоде отсутствовали признаки полиорганной недостаточности, ЭНМГ-показатели не претерпевали значимых изменений по сравнению с дооперационным периодом ($p > 0,05$).

Заключение. Полинейропатия в послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся операциям на сердце в условиях искусственного кровообращения, может развиваться вследствие полиорганной недостаточности и системного воспалительного ответа. Искусственное кровообращение само по себе не приводит к развитию полинейропатии.

Диагностическая ценность электронейромиографии в отслеживании динамики лечения тоннельных нейропатий верхних конечностей

Д.А. Дегтерев, И.В. Сидякина, С.А. Хакимов, А.А. Чигарев

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», Москва

Материалы и методы. В исследование включены данные 26 пациентов с тоннельной невропатией верхних конечностей. Средний возраст больных составил $47,8 \pm 9,8$ (29–66) года, преимущественно женщины (73 %). Диагноз устанавливался на основании клинико-инструментальных данных. Методом стимуляционной ЭНМГ оценивали амплитуду и латентности М- и S-ответов, СРВ по срединному, локтевому и лучевому нервам. Диагнозы распределились следующим образом: синдром карпального канала — 60 %, синдром кубитального канала — 31 %, синдром канала Гийона — 9 %. Изолированный синдром встречался в 71 %, сочетание тоннельных невропатий — в 21 % случаев. Больные были поделены на 2 группы, не отличающиеся по полу и возрасту. Основная группа состояла из 13 пациентов, прошедших лечение, включавшее стандартную физиотерапию, экстракорпоральную ударно-волновую терапию (ЭУВТ) и гомотоксикологическую фармакопунктуру (ГТФП). Контрольную группу составили 13 пациентов, которым не проводили специфического консервативного лечения. Применяли методы стандартной физиотерапии — лазеротерапию, электрофорез лекарственных средств импульсным током. Средний курс составлял 10 процедур. Для ЭУВТ использовали аппарат «MASTER-PULS MP200» с пневматическим принципом генерации ударной волны. Область воздействия подбирали на основании данных ЭНМГ, пальпаторного обследования и метода «биологической обратной связи» при проведении процедуры ЭУВТ с использованием давления 2–3 атм., частоты 8–15 Гц, 2000–2500 ударов. Процедуре ЭУВТ предшествовала криотерапия на зону воздействия аппаратом «CRIOJET 100». Курс лечения состоял из 6 процедур, проводимых 2–3 раза в неделю. Также пациентам проводили ежедневно ГТФП (№ 10) в область миофасциальных триггеров и акупунктурных точек. Повторное электрофизиологическое обследование назначали после окончания лечения в основной группе и примерно в то же время в контрольной группе. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием

пакета программ SPSS 16.0 методом t-критерия для зависимых выборок.

Результаты. В основной группе у пациентов с синдромом карпального канала уменьшалась длительность резидуальной латентности ($3,63 \pm 0,3$ и $3,25 \pm 0,4$; $p = 0,002$), увеличивалась СРВ по сенсорным волокнам на уровне запястья ($33,7 \pm 3,5$ и $40,3 \pm 3,6$; $p = 0,026$), в то время как амплитуда М-ответа и дистальная проводимость по моторным волокнам не отличались при повторном исследовании. Достоверных различий при синдромах кубитального канала и канала Гийона не выявлено. В контрольной группе все нозологические формы в сравнительном аспекте были неразличимы.

Выводы. Таким образом, применение комплексной специализированной терапии с использованием ЭУВТ и ГТФП при тоннельных нейропатиях верхних конечностей оказалось наиболее эффективным для пациентов с синдромом карпального канала. С учетом того, что данное консервативное лечение хорошо переносится больными, не дает осложнений и сопровождается объективным улучшением функции нервов, можно рекомендовать его использование у пациентов с синдромом карпального канала легкой и умеренной степени выраженности.

Клинический пример мультифокальной приобретенной демиелинизирующей сенсорно- моторной невропатии с блоками проведения с подострым началом

Д.С. Дружинин¹, А.Н. Дмитриев², В.А. Буланова¹

¹ ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», Ярославль;

² ГУЗ Ярославской области «Городская больница №6», Рыбинск

Мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорно-моторная невропатия (МПДСМН) блоками проведения (БП) впервые была описана R.A. Lewis и A.J. Sumner в 1982 г. на примере 5 случаев с характерной клинической картиной: слабостью и гипотрофией дистальных групп мышц по типу множественной мононевропатии с чувствительными нарушениями при отсутствии тоннельного синдрома. Мы сообщаем о случае подострого течения МПДСМН с БП без провоцирующих моментов.

Клиническое наблюдение. Мужчина 25 лет обратился в клинику с жалобами на слабость в кистях, стопах, более выраженную справа (степпаж); онемение кожи пальцев, ладонных поверхностей кистей, тыла и подошвы левой стопы, 1 пальца правой стопы; болезненное «жжение» в пальцах кистей и в левой стопе, усиливающееся в ночное время.

Из анамнеза: наличие хронических заболеваний отрицает, острыми инфекциями в последние несколько лет не болел, наследственность по заболеваниям нервной системы неотягощена, профессиональных вредностей не имеет, алкоголем не злоупотребляет, не курит, наркозависимость отрицает. Все прививки в плановом порядке проведены, в недавнем прошлом вакцинаций не было. В последние несколько лет тропические страны не посещал.

Болен с середины сентября 2013 г., когда появилось онемение I–III пальцев правой кисти, через 2 суток присоединились онемение и слабость в стопах с нарастанием слабости на 5–6-е сутки. За 2–3 суток до начала развития симптоматики был отмечен кратковременный небольшой субфебрилитет ($37,1^\circ\text{C}$) без катаральных явлений, который в дальнейшем не повторялся. На 7-е сутки пациент обратился к неврологу в поликлинику по месту жительства, на следующий день был госпитализирован в неврологическое отделение городской больницы.

Неврологический статус при поступлении: сила в разгибательной и сгибательной группах мышц предплечья снижена до 4 баллов, в плечах и плечевом поясе снижения мышечной силы не отмечено, в бедрах сила не снижена, в левой стопе в сгибательной и разгибательной группах мышечная сила 4 балла, в разгибательной группе правой стопы глубокий парез до 1 балла, в сгибательной группе правой стопы — 4 балла. Выраженный степпаж справа при ходьбе. Карпорадиальные и биципитальные рефлексы снижены, с трехглавой мышцы снижены симметрично, коленных и ахилловых рефлексов нет, подошвенные рефлексы отсутствуют, брюшные рефлексы симметричны. Легкая гипотрофия мышц кистей. Гипостезия кожи рук в зоне иннервации срединных и локтевых нервов, кожи левой стопы в зоне иннервации левого малоберцового и большеберцового нервов на стопе. Симптомы натяжения нервных стволов отрицательные. Тазовые функции контролирует полностью.

Результаты ЭНМГ: амплитуда М-ответа при стимуляции в стандартной дистальной точке в пределах нормы для всех нервов, за исключением легкого снижения данного показателя ($2,8\text{ мВ}$) для правого срединного. Зарегистрированы множественные БП по всем исследованным длинным нервам конечностей с падением амплитуды М-ответа от 33 до 96 % на разных участках вне зон типичных компрессионных повреждений, в частности БП по обоим срединным нервам с уровня середины предплечья при нормальном значении СРВ, БП по локтевым нервам с уровня верхней трети предплечья в сочета-

нии со снижением СРВ (36,6 и 43,8 м/с), практически полный (96 %) БП с верхней трети голени по правому малоберцовому нерву в сочетании со снижением СРВ до 29 м/с, по левому малоберцовому нерву — падение амплитуды М-ответа на 47 %, БП по большеберцовым нервам (47 и 63 %) в нижней трети голени при СРВ 40,6 и 43 м/с справа и слева соответственно. При проведении сенсорного инчинга по антидромной методике регистрировали значительное падение амплитуды сенсорного ответа на 2,5 см от уровня запястной складки при отведении с II и III пальцев.

Результаты обследования: общий клинический и биохимический анализы крови без особенностей. Анализ крови на гепатит С, HBsAg, ВИЧ — отрицательный. Антител к антигенам боррелий в сыворотке крови не выявлено. ЭКГ — без особенностей. При обследовании внутренних органов значимой патологии не обнаружено.

При проведении УЗИ периферических нервов выявлено локальное расширение срединных и локтевых нервов на предплечье с потерей фасцикулярного строения, с мелкозернистой однородной структурой.

Диагноз: МПДСМН с БП (синдром Самнера—Льюиса), стадия нарастания клинической симптоматики с асимметричным тетрапарезом (легкий верхний дистальный паразетез, легкий парез в левой стопе, глубокий парез в правой стопе).

Проведенное лечение: глюкокортикоидная пульс-терапия: капельно метипред, преднизолон, карбамазепин, омепразол, верошпирон. Кроме того, назначены физиотерапия, массаж, лечебная гимнастика.

В ходе проведенного лечения отмечена положительная динамика: увеличилась сила в кистях, уменьшился спазм правой стопы, уменьшилось «жжение» в кистях. При выписке состояние удовлетворительное, сила в кистях — 4 балла, в левой стопе — 4 балла, в разгибательной группе мышц правой стопы — 2 балла, в сгибательной группе правой стопы — 4 балла, рефлексорная сфера без перемен, чувствительные выпадения прежние.

Данные ЭНМГ в динамике через 4 мес: исчезновение БП по срединным нервам (при снижении СРВ до 24–30 м/с), сохранение БП по обоим локтевым и правому большеберцовому нервам, уменьшение степени выраженности БП по правому малоберцовому нерву при снижении амплитуды М-ответа до 0,9 мВ и СРВ до 21 м/с, исчезновение БП по левому большеберцовому нерву; СРВ по большеберцовым нервам снизилась до 35–36 м/с.

Обсуждение. У наблюдаемого пациента представлена картина МПДСМН с БП: асимметричные парезы и атрофии коротких мышц кистей, множественные парциальные БП возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам. Сочетание с сенсорными нарушениями позволило исключить моторную форму с БП, хотя именно она встречается наиболее часто. В большинстве случаев описано хроническое медленно прогрессирующее или скачкообразно прогрессирующее течение заболевания, но в данном примере

симптоматика развивалась подостро с нарастанием чувствительных нарушений за 2 суток и нарастание двигательного дефицита к 5-му дню заболевания, что встречается редко. Согласно клиническим рекомендациям по неврологии Европейской федерации неврологических обществ, если клинические и электрофизиологические критерии соответствуют МПДСМН с БП, исследование клеточного состава и уровня белка цереброспинальной жидкости, определение анти-GM1-антител и выполнение МРТ плечевого сплетения не требуются.

Таким образом, представлен случай подострого развития клинической картины МПДСМН с БП с хорошим клиническим и ЭНМГ-ответом на терапию глюкокортикоидами, с сохранением латентных БП по локтевым и правому малоберцовому нервам.

Диагностика и лечение инфантильной формы болезни Помпе. Клинический случай

С.Е. Дудий, М.М. Трубилина

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», «Детский диагностический центр», Краснодар

Цель исследования — ознакомление с современными методами диагностики и лечения инфантильной формы болезни Помпе.

Методы: клинический осмотр, лабораторные исследования, генетические исследования, рентгенография, ультразвуковая диагностика.

Результаты. Болезнь Помпе, или гликогеноз II типа, — дегенеративное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание характеризуется отсутствием лизосомальной α -гликозидазы (GAA), что вызывается накоплением гликогена в лизосомах больного. В настоящее время нарушение относится к перечню орфанных заболеваний. Наиболее активно гликоген накапливается в лизосомах печени, скелетной и гладкомышечной мускулатуры, сердечной мышцы.

Клинический случай. В клинику обратились родители ребенка 12 мес с жалобами на задержку двигательного развития, приоткрытый рот, увеличение языка, поперхивания. Ребенок рожден от 4-й, нормально протекавшей беременности, шевеление плода было активным, 1-й ребенок, 8 лет, здоров, 2-й ребенок в возрасте 6 мес стал утрачивать двигательные навыки, появились бульбарные расстройства, с 1 года находился на ИВЛ, погиб в возрасте 4,5 года, был поставлен диагноз: периферический тетрапарез с бульбарными расстройствами. Родителями ребенка были представлены фотографии погибшего ребенка, на которых отмечалось

значительное фенотипическое сходство с нашим пациентом. Первые симптомы у последнего отмечены в возрасте 6 мес в виде снижения мышечного тонуса, утраты способности сидеть; увеличенный язык родители заметили в возрасте 3 мес. На фоне традиционной реабилитационной терапии состояние ребенка медленно ухудшалось. При осмотре выявлены следующие «маркерные» признаки: диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, двусторонняя слабость мышц лица, приоткрытый рот, слюнотечение, снижение глоточного и небного рефлекса, макроглоссия, псевдогипертрофия икроножных мышц, акроцианоз, дистанционные хрипы. При рентгенографии и эхо-кардиоскопии выявлены признаки кардиопатии и утолщение стенок левого желудочка (раннее развитие кардиопатии характерно для инфантильной формы болезни Помпе). Гепатомегалии не выявлено. При ЭНМГ отмечалось незначительное повышение длительности и амплитуды ПДЕ. Лабораторные исследования показали повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) — до 72 Ед/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — до 328 Ед/л за счет синдрома миолиза, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 1256 Ед/л, креатинкиназы (КФК) до 2040 Ед/л (такой уровень фермента также характерен для инфантильной формы болезни Помпе). Таким образом, лабораторная диагностика однозначно указывала на мышечное поражение.

Ребенку были проведены генетические исследования. Определение активности ферментов в крови ребенка выявило снижение активности α -D-глюкозидазы при нормальном уровне активности β -D-глюкозидазы, в пятнах высушенной крови активность α -D-глюкозидазы также была значительно снижена. Методом прямого секвестирования проведен анализ гена GAA, выявлен 1 мутантный аллель, в гетерозиготном состоянии. Поиск 2-го мутантного аллеля продолжен. Исследование проводилось в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра.

В течение 1–1,5 мес после обращения состояние ребенка значительно ухудшилось — увеличились слабость скелетной мускулатуры, бульбарные расстройства (ребенок не переворачивался, плохо удерживал голову, питался через зонд). Получал лечение в отделении медицинской генетики РДКБ, где консилиумом поставлен окончательный диагноз: дегенеративное заболевание нервной системы — болезнь Помпе. В ноябре 2012 г. (спустя 1 мес с момента установления первичного диагноза) по жизненным показаниям начата терапия препаратом майозайм, которая продолжается каждые 2 нед в индивидуально рассчитанной дозе. В ходе дальнейшего наблюдения у ребенка выявлены антитела к препарату майозайм, способные снизить эффективность его применения. Исследование уровня антител проводилось в зарубежной лаборатории (США).

В настоящий момент возраст мальчика 2 года 7 мес, отмечается значительное улучшение состояния: ест

самостоятельно, не поперхивается, голову держит хорошо, удерживает позу сидя и на четвереньках, значительно уменьшилась выраженность макроглоссии и псевдогипертрофий икроножных мышц. Цитостатики и гормональную терапию на настоящий момент не получает. Уровень КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ существенно не снижается.

Заключение. Для ранней диагностики орфанных заболеваний необходимо иметь четкое представление о клинической картине болезни. Это позволяет воспользоваться алгоритмом генетических исследований и вовремя начать проведение энзимозаместительной терапии, спасающей жизни пациентов.

Клинико-параклинические аспекты постановки достоверного диагноза нейромышечных заболеваний у детей

С.К. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин, О.С. Евтушенко

Донецкий областной детский клинический центр
нейрореабилитации, Донецк

Нейромышечные заболевания (НМЗ) — гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит генетически детерминированное поражение определенной анатомической структуры нейромышечного аппарата. Актуальность проблемы НМЗ определяется ее широкой распространенностью, тенденцией к накоплению генетических мутаций в каждом последующем поколении, снижением качества жизни, развитием ранней и тяжелой инвалидизации. В международной базе данных генетической информации (2012) описано более 7500 наследственных синдромов, из них свыше 500 протекают с поражением нервной системы, включая около 200 нозологических форм нейромышечной патологии. Частота НМЗ составляет 1,3–12,9 на 100 тыс. населения. К сожалению, в действительности этот показатель выше: диагноз ставится значительно позже, когда больной уже становится инвалидом. Суммарная распространенность прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД) составляет 200 случаев на 1 млн населения, что позволяет относить их к достаточно часто встречающимся формам наследственной патологии. Наиболее распространенными формами заболеваний в структуре ПМД является ПМД Дюшенна, составляющая 9,6 на 100 тыс. населения мужского пола, ПМД Беккера — 5,0 на 100 тыс. Частота встречаемости других форм ПМД в популяции ниже. Распростра-

ненность ПМД Эмери–Дрейфуса – 2,0 на 100 тыс., конечностно-поясных форм ПМД – 1,5–2,5 на 100 тыс., ПМД Ландузи–Дежерина – 2,9 на 100 тыс., врожденной ПМД Фукуяма – 1,0 на 10 тыс. новорожденных, ПМД Грефе – 0,9 на 100 тыс., дистальной ПМД – 0,4 на 100 тыс. Более чем в 1/3 случаев всех НМЗ диагностируется спинальная мышечная атрофия (СМА). Распространенность заболевания – 7,0 на 100 тыс. населения, среди новорожденных – 1,0 на 10 тыс., в то же время частота гетерозиготного носительства высокая – 1 на 40–60 человек. Среднепопуляционная распространенность наследственных мотосенсорных полиневропатий (НМСП) – не менее 1 случая на 3000–3500 человек.

Недооценка значимости НМЗ приводит к поздней диагностике прогностически важных состояний, неполноценности профилактических мероприятий, неэффективному лечению пациентов и, как следствие, – к тяжелой инвалидизации. В реестре базы данных Центра (2001–2013) зарегистрировано 348 детей с НМЗ, включая 152 (43,7 %) ребенка с первично-мышечными заболеваниями, 107 (30,7 %) детей с СМА, 89 (25,6 %) детей с НМСП.

Для диагностики ранних проявлений прогрессирующих мышечных дистрофий и амиотрофий и их фенотипов сотрудниками в Центре разработан локальный протокол, включающий клинко-синдромологический, клинко-генеалогический, молекулярно-генетический, лабораторный (радиологический + функциональный), гистологический методы исследования. Клинко-синдромологический метод диагностики при НМЗ базируется на глубоком изучении анамнеза, оценке клинического состояния и использовании международных шкал, определяющих тяжесть и стадию НМЗ. Адаптирована и модифицирована международная шкала NISLL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – нейропатический дефицит в нижних конечностях, 1996), которая включает оценку мышечной силы (0–4 балла), сухожильных рефлексов (0–2 балла), сенсорных нарушений (оценку поверхностной чувствительности, 0–5 баллов), обязательное исследование вибрационной чувствительности (0–5 баллов), объема активных движений в голеностопных суставах (0–5 баллов), функции ходьбы (0–4 балла). В Киевском и Донецком МГЦ проводятся молекулярно-генетическое картирование и поиск локусов, установление биохимического дефекта. В ЭНМГ-лаборатории Центра идентифицируется с помощью базисной ЭНМГ уровень поражения двигательной единицы: надсегментарный, нейрональный, сегментарный, невральнй, синаптический, миопатический. Оригинальная собственная методика круглогодичного ЭНМГ-мониторинга позволяет отслеживать динамику на стадии субклинических проявлений прогрессирования НМЗ, даже когда клиническая картина стабильная. Лаборатор-

ные исследования, включая биохимический скрининг, иммунологические и серологические исследования, проводятся в целях дифференциального диагноза НМЗ, митохондриальных, аутоиммунных заболеваний, эндокринной патологии и др. Особое место среди дополнительных методов обследования занимает морфологическое и гистохимическое исследование мышц, предоставляющее наибольший объем специфической информации, позволяющей сформировать достоверный морфологический миологический диагноз.

Раннее выявление типичных для НМЗ клинко-синдромологических и лабораторных паттернов сопутствующей патологии способствовало разработке более эффективных и специфических терапевтических подходов, направленных на замедление прогрессирования. Для диагностики ранних проявлений остеопороза (остеопении) проводятся рентгеновская денситометрия, биохимическое исследование ионизированного кальция в крови и 25-гидроксивитамина. Проблема поражения сердечно-сосудистой системы при ПМД актуальна, именно состояние миокарда во многом определяет характер течения заболевания и его исход. Тяжесть поражения сердечной мышцы (кардиопатия) прямо пропорциональна выраженности неврологической симптоматики. В связи с этим в обязательный диагностический паттерн НМЗ включены электрокардиография (ЭКГ), ЭКГ по Холтеру, эхокардиография. Одним из ведущих механизмов, приводящих к глубокой инвалидизации больных с НМЗ, является слабость дыхательной мускулатуры, ассоциированная со вторичными нарушениями в малом круге кровообращения, ухудшением микроциркуляции легких, что, в свою очередь, приводит к явной или скрытой хронической дыхательной недостаточности. Для ранней диагностики нарушений биомеханики дыхания при НМЗ проводится спирометрия («SpirolabII», Италия).

Таким образом, точность диагностики зависит от своевременного комплексного клинического исследования, проведения и профессиональной интерпретации лабораторных, гистологических и молекулярно-генетических тестов. Правильно поставленный диагноз, в свою очередь, повышает уровень объективности и качества мониторинга и прогнозирования патологического процесса у детей с нейромышечной патологией и эффективность выбора адекватной полимодальной терапевтической стратегии, направленной на предупреждение развития инвалидизации.

Дифференциальная диагностика паранеопластической полинейропатии

**В.В. Ежикова, Т.Е. Попова, А.В. Дюжакова,
Н.А. Шнайдер, Ю.А. Дыхно**

*ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский
университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»*

Минздрава России;

*ГКБУЗ «Красноярский краевой онкологический центр
им. А.И. Крыжановского»*

Паранеопластическая полинейропатия (ППНП) является частью паранеопластического неврологического синдрома. D. Denny-Brown в 1948 г. описал 2 больных с сенсорной нейропатией и легочной карциномой. Паранеопластический генез имеют менее 1 % полинейропатий. ППНП встречается приблизительно у 5 % больных с онкологическими заболеваниями. По данным исследований, примерно у 30 % больных с раком легкого имеются электрофизиологические признаки нейропатии. Наиболее часто ППНП развивается у больных раком легкого, лимфомой Ходжкина, раком молочной железы, раком яичника.

Патогенез ППНП изучен недостаточно. В его основе лежат иммунологические процессы, которые провоцируются наличием у клеток опухоли и нервной системы перекрестно реагирующих антигенов. Опухолевые клетки на своей поверхности имеют перекрестные антигены с нейронами и мышечными клетками; эти антигены опознаются иммунной системой и сенсибилизируют Т-лимфоциты и В-лимфоциты; сенсибилизированные цитотоксические Т-лимфоциты, проникая через гематоэнцефалический барьер, могут атаковать клетки центральной и периферической нервной системы, а сенсибилизированные Т-хелперы и В-лимфоциты способны индуцировать выработку аутоантител, вызывая аутоиммунное поражение нейромышечного аппарата с демиелинизацией и развитием клинических проявлений паранеопластического неврологического синдрома. В последние годы отмечена связь паранеопластических синдромов с определенным типом онкогенеральных антител к антигенам Hu, CV2.

Различают несколько форм ППНП.

Комбинированная сенсомоторная симметричная дистальная нейропатия встречается в 50 % всех форм ППНП. Проявляется общей слабостью, утратой чувствительности и дистальных сухожильных рефлексов. Чаще всего сочетается с мелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, желудка, тимомой, реже с лимфомой Ходжкина и множественной меланомой.

Подострая сенсорная нейропатия чаще наблюдается у женщин среднего и пожилого возраста. Характеризуется утратой глубокой чувствительности в течение нескольких недель, но может развиваться медленнее. Клинически проявляется скованностью мышц, парестезией, нарушением чувствительности, начинающимися в дистальных отделах конечностей, а затем распространяющимися проксимально, причем наиболее выражены на уровне нижних конечностей. Нарушения и утрата глубокой чувствительности в ногах всегда сопровождаются выраженной сенсорной атаксией. Глубокие сухожильные рефлексы снижаются или полностью утрачиваются. Описаны при раке легкого, реже — при раке молочной железы, пищевода, раке яичника, почек, лимфоме Ходжкина.

Подострая моторная нейропатия характеризуется дегенерацией моторных нейронов передних рогов спинного мозга. Симптомы отличаются нарастающим вялым тетрапарезом. Слабость сопровождается быстрым развитием амиотрофий, но фасцикуляции выражены минимально. Фаза прогрессирования сменяется относительной стабилизацией. Описана при лимфомах и миелопролиферативных заболеваниях, но возможна и при других злокачественных новообразованиях.

Паранеопластическая вегетативная полинейропатия может быть как изолированной, так и сочетаться с другими видами ППНП. Клинически проявляется широким спектром вегетативных нарушений: нарушением моторики желудка и кишечника, мочевого пузыря, зрачковой иннервации, ортостатической гипотонией.

Диагностика предполагает определение онкогенеральных антител в крови и/или ликворе, таких как анти-Hu, анти-CV2 и др.

ЭМГ помогает выявить снижение СРВ по моторным и/или сенсорным волокнам в зависимости от типа ППНП.

При гистологическом исследовании при подострой сенсорной нейропатии обнаруживают изменения в спинальных ганглиях задних корешков спинного мозга, которые заключаются в утрате нейронов, реактивной пролиферации клеток-сателлитов и инфильтрации лимфоцитами и макрофагами. Не исключаются также воспалительные клеточные инфильтраты и в других отделах спинного мозга.

Таким образом, распознавание и выявление ППНП позволяет выявить ассоциированную с ней опухоль на ранней стадии развития, своевременно начать лечение и тем самым улучшить качество жизни больных с онкологическими заболеваниями.

Роль ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении миастении и миастенических синдромов

С.А. Живолупов, С.Н. Бардаков

ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Минобороны России, Санкт-Петербург

Миастения (myasthenia gravis), или болезнь Эрба—Гольдфлама—Джоли, — аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, в основе которого лежит аутоагрессия гуморального иммунитета в отношении элементов нервно-мышечных синапсов, клинически проявляющаяся патологической слабостью и утомляемостью произвольной мускулатуры.

Рациональная терапия миастении включает следующие группы препаратов: обратимые ингибиторы холинэстеразы (неостигмина бромид/метилсульфонат, пиридостигмина бромид, амбенония хлорид, ипидакрин, эдрофония хлорид), М-холинолитики (атропина сульфат), глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон), иммуномодуляторы (иммуноглобулин человеческий, тималин, тимопоэтин, левамизол, ретуксимаб), иммуносупрессоры (тимдепрессин, такролимус), цитостатики (азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид), препараты, усиливающие высвобождение ацетилхолина (гуанидин, эфедрин, 4-аминопиридин, ксантины), препараты калия (калия хлорид, калия оротат), а также методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаобмен, плазмаферез с криоплазмасорбцией/криопреципитацией, каскадная плазмифльтрация) и тимэктомия.

Базовыми препаратами в лечении миастении являются обратимые ингибиторы холинэстеразы, действие которых проявляется как М-, так и Н-холинергическими эффектами.

Цель работы — оценка эффективности ингибиторов холинэстеразы в комплексной терапии миастении.

Материалы и методы. Обследовано 43 пациента с диагнозом: миастения, генерализованная форма (мужчин — 28 (65,1 %), женщин — 15 (34,8 %)). Средний возраст больных составил 42 ± 15 лет. Средний балл по шкале количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) — 32 ± 6 . Всем пациентам проводили стимуляционную ЭМГ, оценивали декремент при стимуляции 5 имп/с и 50 имп/с, диагноз верифицирован по наличию антител к ацетилхолиновым рецепторам: $13,2 \pm 3,1$ нмоль/л. Комплексное лечение включало прием ингибиторов холинэстеразы, калия хлорида, глюкокортикоидов, антиоксидантов

и эфферентную терапию. Проведено сравнение эффективности комбинации пиридостигмина бромида с ипидакрином.

Результаты. Всем пациентам назначали ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Вопрос о выборе препарата и его дозировке решали на основании степени компенсации при прозериновой пробе (1,5–2,5 мл 0,05 % раствора), особенностей распределения патологической мышечной утомляемости, индивидуальной восприимчивости, а также с учетом сопутствующей патологии. Корректировку доз проводили с учетом клинической картины и выраженности декремента при стимуляционной ЭМГ. Стандартные разовые дозировки, определенные по сходной клинической эффективности антихолинэстеразных препаратов, использовали для начала терапии: пиридостигмина бромид внутрь 60 мг (калимин), пиридостигмина бромид в/м 5 мг (калимин форте), неостигмина метилсульфонат внутрь 15 мг (прозерин), неостигмина бромид (прозерин) в/м, 0,5 мг, амбенония хлорид (оксазил) внутрь. Для ипидакрина (нейромидин) определена эффективная начальная дозировка 40 мг внутрь или 15 мг для инъекционной формы на основании сходного с другими антихолинэстеразными препаратами снижения декремента стимуляционной ЭМГ на $41 \pm 3,7$ % у пациентов с миастенией средней и тяжелой степени (QMGS $32 \pm 2,8$ года), принимавших пиридостигмина бромид внутрь 420–600 мг/сут, в период декомпенсации наблюдали увеличение патологической слабости и декремента до 55 ± 6 %, оценка по QMGS — 33 ± 3 балла. Дальнейшее увеличение на 30–60 мг пиридостигмина бромида сопровождалось снижением декремента на 41 % и нарастанием выраженных отрицательных Н-холинергических эффектов: фасцикуляций, мышечных спазмов, тремора, беспокойства и М-холинергических эффектов: гиперсаливации, усиления перистальтики, диареи, брадикардии, поллакиурии. Дополнительное назначение прозерина в/м ограничивается достаточно коротким действием, необходимостью выполнения инъекцией и потенцированием преимущественно М-холинергических побочных эффектов, увеличивая риск холинергического криза. В таких случаях проводилась комбинация с 20–40 мг ипидакрина (нейромидин) в промежутках между приемами пиридостигмина бромида (калимина) за 30 мин до еды, что обеспечило уменьшение выраженности патологической слабости, преимущественно краниобульбарной мускулатуры, снижение декремента на $46,5 \pm 1,2$ % при отсутствии существенного нарастания побочных реакций у 6 пациентов. Кроме того, при сравнении эффекта от однократного введения ипидакрина и прозерина выявлено, что ипидакрин начинал действовать в среднем на 5–10 мин позже, его действие было слабее, чем у прозерина, но продолжалось дольше — в среднем 3–5 ч, а действие прозерина заканчивалось через 2 ч после введения.

Использование препаратов короткого действия (ипидакрин) в комбинации с базовыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы у пациентов с миастенией средней и тяжелой степени при декомпенсации на фоне применения субмаксимальных и максимальных доз пиридостигмина бромид в период до проведения эфферентной терапии позволяет улучшить качество жизни пациентов. Это происходит за счет уменьшения мышечной слабости в промежутках между приемом пиридостигмина бромид внутри без нарастания негативных холинергических эффектов. Средняя продолжительность действия препарата делает его более контролируемым.

В то же время монотерапия ипидакрином (160 мг/сут) при лечении миастении средней и тяжелой степени уступает таковой при использовании пиридостигмина бромид, прозерина, что отражает вторичность ингибирования ацетилхолинэстеразы в механизмах действия ипидакрина.

Механизм действия ипидакрина связан также с избирательной блокадой калиевых каналов, что опосредованно увеличивает скорость вхождения ионов кальция в терминальных отделах аксона. Влияние ипидакрина на транспорт ионов калия, по-видимому, является основным механизмом действия препарата. Блокада калиевых каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптической мембране, обеспечивая выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель. При этом антихолинэстеразный эффект ипидакрина отличается кратковременностью (20–30 мин) и обратимостью, в то время как блокада калиевой проницаемости мембраны обнаруживается в течение 2 ч после введения препарата. Также ипидакрин обладает свойствами частичного агониста M2-холинергических рецепторов, что объясняет его влияние на механизмы нейропластичности. Наличие центральных эффектов подтверждается модулирующим влиянием на функцию памяти, речь и зрительно-пространственные навыки.

Анализ точковых мутаций *SMN1* в российских семьях с проксимальной спинальной мышечной атрофией I–IV типов

В.В. Забненкова¹, С.Б. Артемьева², Г.Е. Руденская¹,
Е.Л. Дадали¹, А.В. Поляков¹

¹ФГБУ «Медико-генетический научный центр»;

²ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии»
Минздрава России

Введение. Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) I–IV типов — одно из наиболее тяжелых нейромышечных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. К возникновению проксимальной СМА I–IV типов приводят мутации в теломерной копии гена *SMN* (*SMN1*), расположенного в локусе 5q13 и кодирующего белок выживаемости мотонейронов. Основным типом мутаций в этом гене являются делеции экзонов 7 и/или 8, которые выявлены у 95 % больных. Оставшиеся 5 % являются компаунд-гетерозиготами, сочетая точковую внутригенную мутацию в гене *SMN1* на одной хромосоме 5 с делецией экзонов 7 и/или 8 гена *SMN1* на другой.

Цель работы — выявление точковых мутаций и подтверждение диагноза у пациентов с фенотипом проксимальной СМА I–IV типов, имеющих делецию экзонов 7, 8 гена *SMN1* в гетерозиготном состоянии.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы ДНК 8 больных СМА (пациентов МГНЦ и Московского НИИ педиатрии и детской хирургии) и их родителей. Анализ числа копий генов *SMN* осуществлен методом мультиплексной пробозависимой лигазной реакции с последующей амплификацией (MLPA). Поиск точковых мутаций проводили методом прямого автоматического секвенирования.

Результаты и обсуждение. При проведении прямого автоматического секвенирования у 8 больных выявлено 7 точковых мутаций, описанных ранее в литературе: в экзоне 1 — с. 43C>T (p. Gln15X), в экзоне 5 — с. 684dupA, в экзоне 6 — с. 815A>G (p. Tyr272Cys), с. 821C>T (p. Thr274Ile), с. 824G>C (p. Gly275Ala), в экзоне 7 — с. 835-2A>T, с. 836G>T (p. Gly279Val). Мутация с. 824G>C (p. Gly275Ala) встретила дважды. Учитывая тот факт, что 3 из 7 зарегистрированных мутаций локализованы в экзоне 6, предположили, что данный экзон является «горячим» участком гена *SMN1*.

При семейном анализе выявлено 2 случая возникновения мутаций *de novo*: однонуклеотидная замена с. 43C>T (p. Gln15X), приводящая к образованию

преждевременного стоп-кодона, и делеция экзонов 7, 8 гена *SMN1*.

Заболевание в исследуемой выборке представлено I–III типами. Мутации с. 43C>T (p. Gln15X), с. 835-2A>T, с. 836G>T (p. Gly279Val) выявлены у больных СМА I типа, с. 684dupA, с. 815A>G (p. Tyr272Cys), с. 824G>C (p. Gly275Ala) — у больных СМА II типа, с. 821C > T (p. Thr274Ile) — у больного СМА III типа, что соответствует имеющимся опубликованным данным по этим точковым мутациям в гене *SMN1*. Можно сделать предположение, что тяжесть мутации соотносится с типом СМА у больного.

Заключение. Выявленные у пробандов делеции гена *SMN1* на одной хромосоме 5 и точковые мутации в гене *SMN1* на другой позволили подтвердить диагноз проксимальной СМА для данных семей.

Исследование мигательного рефлекса у пациентов с прозопапалгиями на основе данных элетромиографии клинико-диагностического центра «РИТМ» в 2013 г.

Л.А. Зангеева, М.Н. Нимаева
КДЦ ООО «РИТМ», Улан-Удэ

Введение. Мигательный рефлекс (МР) — моторный ответ круговой мышцы глаза на стимуляцию I ветви тройничного нерва. Впервые метод применен для анализа корнеального МР в 1961 г. Магледэри.

Рефлекторная дуга МР состоит:

- из афферентного звена (I ветвь тройничного нерва);
- передаточного звена (вставочные нейроны);
- эфферентного звена (ветвь лицевого нерва).

С помощью методики МР в нашем кабинете ЭНМГ обследуются пациенты: с поражением тройничного нерва, поражением лицевого нерва, прозопапалгиями неясного генеза, синдромом поражения мостомозжечкового угла (опухоли, травмы данной локализации), головными болями напряжения.

Цель исследования — определить возможности исследования МР у пациентов с прозопапалгиями различного генеза, в том числе невралгиями и нейропатиями тройничного нерва.

Материалы и методы. В 2013 г. в специализированном кабинете ЭНМГ ООО «КДЦ РИТМ» г. Улан-Удэ проведено исследование МР у 44 пациентов с данной патологией.

МР регистрировали поверхностными электродами в круговой мышце глаза при электрической стимуляции I ветви тройничного нерва в области надглазничного отверстия. Параметры стимуляции: длительность импульса 0,1–1 мс, сила тока — до 5–15 мА, частота — от 0,1 Гц до 0,4 Гц. Исследование проводилось на миографе «DantecKeypoint».

Результаты. Выявлено существенное преобладание женщин среди пациентов (68,2 %). Наибольшее число пациентов составила возрастная группа 50–59 лет — 36,4 %.

Выявлено неожиданное преобладание обращений в летний период (34,1 %) вопреки ожиданию (зимой в 2 раза меньше — 15,9 %). Наибольшую группу составило правостороннее поражение — 52,3 %.

По нашим данным, процент пациентов с превышением латентности раннего компонента R1 более 14 мс очень мал — 4,5 % при стимуляции как справа, так и слева. Имеется представительная группа пациентов с латентностями R1 от 12 до 14 мс, таким образом, пограничные показатели требуют учета при составлении заключения.

Параметры амплитуд ранних компонентов R1 очень вариабельны, по данным различных авторов. За основу приняты данные Kimura (1969) — 0,38 мВ, для удобства подсчета амплитуда переведена в микровольты (38 мкВ). По нашим данным, большинство пациентов имеют амплитуды от 50 до 99 мкВ (от 36,6 до 50 %). Выявлена существенная связь высоких амплитуд R1 с полом: в группах с амплитудами 100–149 мкВ и > 150 мкВ подавляющее большинство женщины (соотношение 20:1). Таким образом, амплитуды компонентов R1 имеют очень большое значение при составлении заключения.

Заключение. Исследование МР при прозопапалгиях дает неврологам информацию об отсутствии или наличии поражения тройничного нерва, в последнем случае также о степени поражения. При составлении заключения необходимо учитывать пограничные показатели латентностей, и особенно амплитуды ранних компонентов R1. При исследовании МР мы стараемся изучить тригеминальные вызванные потенциалы (со II и III ветвей тройничного нерва). При прозопапалгиях обязательно проводится стимуляционная ЭНМГ всех 4 ветвей лицевого нерва.

Данные исследования МР информативны. Метод исследования МР может комбинироваться со смежными методиками для получения более точных результатов (при жалобах, касающихся лица, при головной боли напряжения).

Изменения вибрационной чувствительности у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Г.А. Зуева, О.Ю. Кулова, О.А. Дианов
ГБУЗ «Клиническая детская больница №2», Тверь

Сахарный диабет (СД) занимает одну из самых драматических страниц мировой медицины. Наиболее ранняя из всех заболеваний инвалидизация, высокая смертность определили СД в качестве первых приоритетов национальных систем здравоохранения всех стран мира, закрепленных Сент-Винсентской декларацией (1989). Число больных СД в мире превысило 100 млн, в России — 8 млн и примерно столько же на стадии преддиабета. Ежегодно число больных увеличивается на 5–7 %, а каждые 12–15 лет — удваивается. Такие поздние осложнения СД, как ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы, ишемическая болезнь сердца, полиневропатия, являются главной причиной инвалидизации и смертности больных диабетом. В настоящее время научно обоснованы эффективные методы ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений СД.

По данным ряда эпидемиологических исследований, частота диабетической полинейропатии при всех типах СД варьирует от 5 до 100 % (большие расхождения данных связаны с трудностью диагностики и зависят от используемых методов исследования).

Цель исследования — изучение вибрационной чувствительности у детей с СД 1-го типа (СД 1) для выявления диабетической дистальной сенсорно-моторной невропатии, оценка сроков развития хронических осложнений СД 1 у детей в зависимости от возраста манифестации заболевания, пола для оптимизации их скрининга.

Материалы и методы. Обследовано 42 пациента (22 мальчика и 20 девочек) в возрасте от 7 до 15 лет с СД 1, «стажем» заболевания от 3 до 6 лет, с изменениями в неврологическом статусе в виде снижения коленных рефлексов. Исследование вибрационной чувствительности проводилось на «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1.

Результаты. В Тверской области в настоящее время зарегистрирован 231 ребенок с СД 1, из них 36 % мальчиков и 54 % девочек. Заболеваемость СД 1 у детей Тверской области в возрасте от 0 до 18 лет составляет 98‰, при этом среди подростков от 15 до 18 лет — 191‰ и 80‰ в возрасте от 0 до 14 лет. При обследовании выявлены осложнения СД со стороны нервной системы в виде дистальной полиневропатии у 19,5 %. Проведенный скрининг хронических осложнений СД выявил, что они достоверно чаще встречаются у подростков, чем у более младших пациентов. Средний возраст развития хронических осложнений СД у детей и подростков не имел разницы между заболевшими в детском и подростковом возрасте. При оценке среднего времени, через которое развилось хроническое осложнение СД, наблюдалась тенденция к уменьшению его у подростков. Оценивая распространенность хронических осложнений СД у детей и подростков, выявили, что с длительностью заболевания увеличивается встречаемость осложнений.

При исследовании вибрационной чувствительности у 1/3 пациентов нарушений не зарегистрировано. У 36 % детей выявлены нарушения вибрационной чувствительности в виде снижения показателей на низких частотах, по 5 % нарушений — только на средних или высоких частотах и у 27 % детей — нарушение вибрационной чувствительности на всех частотах. При этом 50 % больных жалоб на нарушение чувствительности не предъявляли. Корреляции между стажем заболевания, полом и диабетической невропатией не выявлено.

Заключение. Основным ранним проявлением диабетической дистальной сенсорно-моторной невропатии у детей является снижение вибрационной чувствительности на низких или всех частотах, регистрируемое на субклинической и клинической стадии заболевания. Способ регистрации данной чувствительности с помощью «Вибротестер-МБН» является достоверным, менее трудоемким и доступным средством ранней диагностики осложнений СД. Скрининг вибрационной чувствительности у детей с СД необходимо проводить ежегодно. Данный вид ранней диагностики осложнений позволит провести своевременное лечение, уменьшить формирование «диабетической стопы», улучшить качество жизни пациента.