

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Современная терапия
диабетической полинейропатии**

**Хроническая воспалительная
демиелинизирующая
полинейропатия у детей**

Хондродистрофическая миотония

**Интраоперационный мониторинг
при шейной спондилогенной
миелопатии**

NEUR
MUSCULAR

Dantec™

Правильный диагноз - успешное лечение

Нейродиагностика

от ведущего мирового производителя



Внимание!
С июля 2012 года
цена на концентрические
игльчатые электроды
будет снижена на 20%!

-20%

Электромиографы серии Keypoint нового поколения

Установлена новая планка качества регистрируемых сигналов для электромиографов. В приборах Dantec Keypoint новое качество сигнала и изящный дизайн сочетаются с традиционной простотой управления и надежностью конструкции. Теперь под индивидуальные требования пользователя может настраиваться как представление информации на экране монитора, так и вид печатного отчета. При этом настройки могут производиться как самим пользователем, так и удаленно по исходным данным пользователя. Программное обеспечение полностью русифицировано и работает на базе WINDOWS 7. Приборы выпускаются как в портативном исполнении, так и в виде рабочей станции.

Качество Ваших исследований с использованием электромиографов Dantec Keypoint не вызовет сомнений у самой требовательной аудитории.

Прицельное введение ботулотоксинов

Это стало возможным благодаря одноразовым подкожным электродам-иглам Bo-Ject. Они совмещают в себе иглу для инъекции и монополярный игльчатый электрод, что позволяет вводить ботулотоксин под контролем непрерывно регистрируемого сигнала ЭМГ. В качестве регистратора может использоваться любой электромиограф. Электроды-иглы выпускаются разной длины, при этом стабильность сигнала ЭМГ обеспечивает внутренняя пайка кабеля и иглы, применяемая только в электродах-иглах Bo-Ject производства Alpine Biomed.

Концентрические игльчатые электроды эталонного качества

Одноразовые и многоразовые (автоклавируемые) концентрические игльчатые электроды фирмы Alpine Biomed продолжают оставаться в мире «золотым стандартом». Стабильно высокое качество производства обеспечивает почти нулевой процент отбраковки игл, а тонкая шлифовка наконечника и придание ему формы «траокар» позволяют вводить иглу электрода практически безболезненно для пациента, без травмирования мышцы, т.к. мышечные волокна раздвигаются иглой без повреждения. Низкий уровень шума и высокая точность регистрируемого биопотенциала достигаются благодаря использованию специального запатентованного сплава в качестве внутреннего проводника вместо традиционной нержавеющей стали, а также экранированного кабеля с адаптивной системой компенсации импеданса.

Торговая марка Dantec хорошо известна в России как эталон качества в ЭМГ. Именно под этим брендом в Россию начали поступать как электромиографы Keypoint первых поколений, так и игльчатые электроды. И те и другие получили заслуженное признание у специалистов своим качеством и надежностью. В настоящее время эта торговая марка принадлежит датской фирме Alpine Biomed, чьим представителем в России является компания Инфомед-Нейро. Многолетний опыт работы с продукцией Dantec позволяет специалистам Инфомед-Нейро производить оперативную поставку и качественный сервис этой продукции на всей территории России.

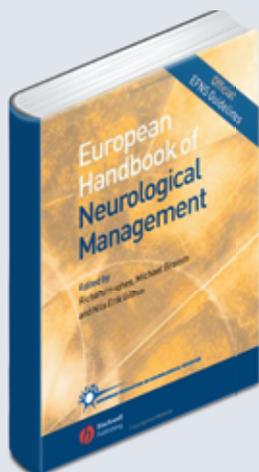
ООО «Инфомед-Нейро» – эксклюзивный дистрибьютор продукции **Alpine Biomed** в России.
тел./факс: +7 495 645 4700, sales@im-neuro.ru
www.im-neuro.ru





ВНИМАНИЮ НЕВРОЛОГОВ

**уникальный проект Общества специалистов
по нервно-мышечным болезням!**



К I конференции ОНМБ, которая состоится в Москве 22–23 ноября 2012 г., готовится издание переведенного на русский язык сборника «Клинические рекомендации (стандарты) Европейской федерации неврологических обществ (EFNS)», том 1, и приложения к рекомендациям — «Краткий справочник невролога».

Международные общепринятые рекомендации основаны на принципах доказательной медицины и обобщенной медицинской информации за 2000–2011 гг. и являются результатом работы экспертных групп специалистов EFNS.

Издание Рекомендаций и краткого справочника с перечнем современных препаратов и показаниями к их применению (упоминаются в Рекомендациях) на русском языке для целевой аудитории неврологов России осуществляется впервые и делает доступной систематизированную информацию о лекарственных препаратах.

Данные проведенного ОНМБ опроса демонстрируют большую заинтересованность неврологов РФ, стран СНГ и Балтии в знаниях о современном состоянии диагностики и лечения нервных болезней.

В сборник «Клинические рекомендации EFNS», том 1, войдут 7 адаптированных для русскоязычных читателей разделов по основным вопросам диагностики и лечения нервных болезней.

С мая 2011 г. ОНМБ является официальным эксклюзивным обладателем прав на публикацию перевода Рекомендаций на русском языке от издательства Wiley (Великобритания).

Рецензирование и редактирование российской версии Рекомендаций осуществляется ведущими специалистами России в области неврологии, нейрохирургии, нейровизуализации, нейроиммунологии, патоморфологии, реабилитации, а также врачами из смежных областей медицины. Согласованные с издателем редакционный совет и рецензионный подход к переводу Рекомендаций обеспечат максимальную адаптацию к запросам российских специалистов в области неврологии и рынка медикаментозных препаратов.

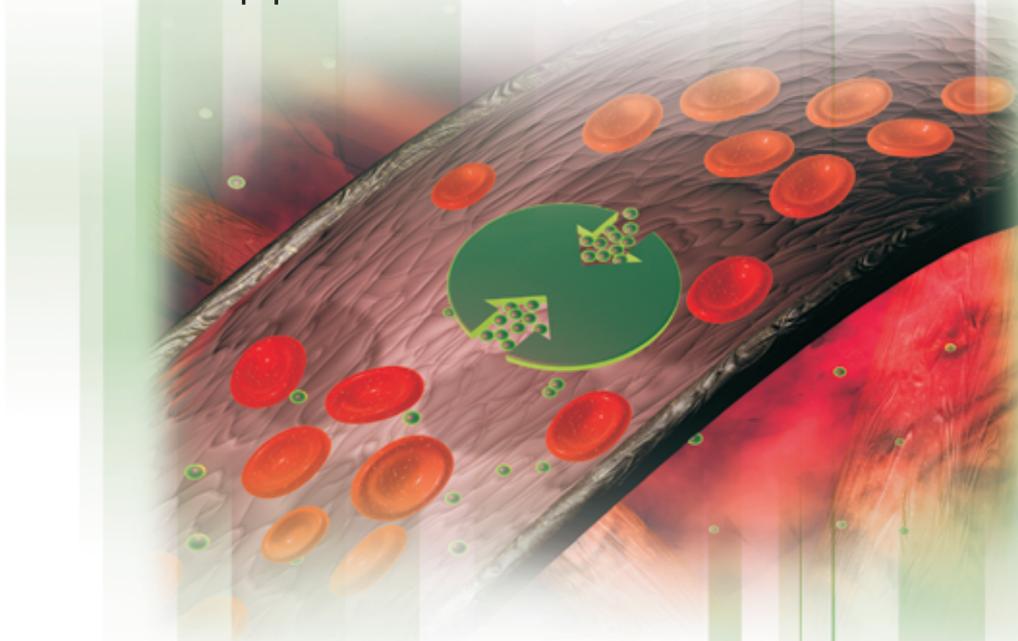
Планируемый тираж – 4 000 экземпляров.

Члены ОНМБ получают Рекомендации и справочник БЕСПЛАТНО.

ПРЕПАРАТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмбХ», Германия

Немецкое качество - залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности.



ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM

Эффективная терапия тяжелых бактериальных инфекций

Достоверное снижение летальности при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАТЕКТ

Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения

Изготовлен с использованием инновационной технологии очистки методом катионообменной хроматографии. Хранится при комнатной температуре

НЕОЦИТОТЕКТ / ЦИТОТЕКТ

Иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения

Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных, новорожденных и детей раннего возраста

НЕОГЕПАТЕКТ

Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения

Стратегия немедленной защиты от гепатита В

АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА БИОТЕСТ

Натуральный коллоид с содержанием альбумина не менее 96%, с уникальными свойствами восстановления ОЦК. Не содержит консервантов и балластных веществ

Представительство «Биотест Фарма ГмбХ» в России:
119334, Москва, улица Вавилова, дом 5, корпус 3, офис 403
Тел./факс (495) 723-72-52

 **Biotest**
From Nature for Life

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. И.А. Завалишин (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

проф., д.м.н. С.С. Никитин (Москва)

к.м.н. Н.А. Супонева (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

к.м.н. Н.Г. Савицкая (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н. А.Р. Артеменко (Москва)

проф., д.м.н. А.Н. Бойко (Москва)

проф., д.м.н. Е.Л. Дадали (Москва)

проф., д.м.н. С.Н. Иллариошкин (Москва)

к.м.н. А.Л. Калинин (Москва)

проф., д.м.н. А.В. Карлов (Москва)

М.О. Ковальчук (Москва)

д.м.н. А.Л. Куренков (Москва)

к.м.н. С.В. Лапин (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. М.А. Лобов (Москва)

проф., д.м.н. Д.М. Меркулова (Москва)

проф., д.б.н. А.В. Поляков (Москва)

д.м.н. Д.И. Руденко (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. А.Г. Санадзе (Москва)

проф., д.м.н. Н.Н. Спирин (Ярославль)

к.м.н. И.А. Строков (Москва)

проф., д.м.н. В.С. Сухоруков (Москва)

проф., д.м.н. Н.А. Шнайдер (Красноярск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. В.И. Васильев (Москва)

проф., д.м.н. А.А. Гринь (Москва)

проф., д.м.н. В.М. Казаков (Санкт-Петербург)

проф., д.м.н. Л.Ф. Касаткина (Москва)

проф., д.м.н. О.С. Левин (Москва)

к.м.н. С.Г. Николаев (Владимир)

М.Л. Новиков (Ярославль)

проф., д.м.н. А.С. Петрухин (Москва)

чл.-корр. РАМН, проф. М.А. Пирадов (Москва)

чл.-корр. РАМН, проф. О.М. Поздняков (Москва)

проф., д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок (Москва)

к.м.н. С.В. Ревенко (Москва)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

проф. И. Гаусманова-Петрусевич (Польша)

проф. А. МакКомас (Канада)

EDITOR-IN-CHIEF

I.A. Zavalishin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

DEPUTY EDITORS

S.S. Nikitin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

N.A. Suponeva, MD, CMSci (Moscow)

EXECUTIVE SECRETARY

N.G. Savitskaya, MD, CMSci (Moscow)

EDITORIAL BOARD

A.R. Artemenko, MD, DMSci (Moscow)

A.N. Boiko, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

E.L. Dadali, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.N. Illarioshkin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

A.L. Kalinkin, MD, CMSci (Moscow)

A.V. Karlov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

M.O. Kovalchuk, MD (Moscow)

A.L. Kurenkov, MD, DMSci (Moscow)

S.V. Lapin, MD, CMSci (St.-Petersburg)

M.A. Lobov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

D.M. Merkulova, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

A.V. Polyakov, MD, DBSci, Prof. (Moscow)

D.I. Rudenko, MD, DMSci (St.-Petersburg)

A.G. Sanadze, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

N.N. Spirin, MD, DMSci, Prof. (Yaroslavl)

I.A. Stokov, MD, CMSci (Moscow)

V.S. Sukhorukov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

N.A. Schnayder, MD, DMSci, Prof. (Krasnoyarsk)

EDITORIAL COUNCIL

V.I. Vasiliev, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

A.A. Grin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

V.M. Kazakov, MD, DMSci, Prof. (St.-Petersburg)

L.F. Kasatkina, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

O.S. Levin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.G. Nikolaev, MD, CMSci (Vladimir)

M.L. Novikov, MD (Yaroslavl)

A.S. Petrukhin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

M.A. Piradov, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem. (Moscow)

O.M. Pozdnyakov, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem. (Moscow)

S.G. Radenska-Lopovok, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

S.V. Revenko, MD, CMSci (Moscow)

FOREIGN EDITORS

I. Hausmanowa-Petrusewicz, Prof. (Poland)

A. McComas, Prof. (Canada)

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Адрес редакции:
Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе,
д. 24, стр. 15, Н.А. Супоневой
www.neuromuscular.ru
e-mail: info@neuromuscular.ru

Заведующая редакцией А.Г. Шегай
Корректор В.А. Наумкина

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Романова

Служба подписки и распространения
В.Ю. Тимохина, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Служба рекламы
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

ISSN 1818-8346
Нервно-мышечные
болезни.
2012. № 2. 1—80

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2012

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 7500 экз.

2'12

Содержание

От редакции	6
Лекции и обзоры	
<i>Dan Ziegler</i> Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией	7
<i>J. Andoni Urtizberea</i> Дисферлинопатии: проблема за пределами дистальных миопатий	20
<i>Н.А. Шнайдер</i> Клинико-генетическая гетерогенность хондродистрофической миотонии	29
Оригинальные статьи	
<i>А.Л. Куренков, С.С. Никитин, Б.И. Бурсагова, Л.М. Кузенкова</i> Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей	40
<i>Л.Л. Бабакова, О.М. Поздняков</i> Ультраструктурные изменения в скелетных мышцах и нервно-мышечных синапсах при полимиозите	52
<i>М.А. Хить, Е.М. Трошина, С.С. Никитин, А.О. Гуца</i> Интраоперационная оценка восстановления проведения по спинному мозгу у пациентов с шейной спондилогенной миелопатией	59
Клинический разбор	
<i>В.А. Буланова, Д.С. Дружинин</i> Рецидивирующая невропатия малоберцовых нервов у подростка: клиническое наблюдение	65
Конференции, симпозиумы, совещания	
Мастер-класс «Тяжелые полиневропатии»	70
Летняя школа по миологии в Париже, июнь 2011 г.	72
Некролог	76
Информация для авторов	78

Contents

From edition	6
Lectures and reviews	
<i>Dan Ziegler</i> Current Concepts in the Management of Diabetic Polyneuropathy	7
<i>J. Andoni Urtizberea</i> Dysferlinopathy: the problem outside of distal myopathies	20
<i>N.A. Shnayder</i> Clinico-genetic heterogeneity of chondrodystrophic myotonia	29
Original studies	
<i>A.L. Kurenkov, S.S. Nikitin, B.I. Bursagova, L.M. Kuzenkova</i> Specific features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children	40
<i>L.L. Babakova, O.M. Pozdnyakov</i> Ultrastructural muscle and neuro-muscular junction alterations in polymyositis	52
<i>M.A. Hit', E.M. Troshina, S.S. Nikitin, A.O. Gushcha</i> Intraoperative assesment of spinal cord conduction during surgical decompression in patients with cervical spondylotic myelopathy	59
Clinical case	
<i>V.A. Bulanova, D.S. Druzhinin</i> Recurrent peroneal neuropathy in adolescent: clinical case ..	65
Conferences, symposium, meetings	
Severe Polyneuropathy Master Class	70
Parisian Summer School for Myology, June 2011	72
Obituary	76
Information for authors	78

От редакции

Глубокоуважаемые коллеги!

В очередной раз приветствуем вас со страниц журнала «Нервно-мышечные болезни». Выпуск этого номера приурочен к знаменательному событию в отечественной неврологии — X Всероссийскому съезду неврологов.

Съезд проходит в Нижнем Новгороде — одном из старейших городов России, славящемся своей многовековой историей. Научная программа этого выдающегося и всегда запоминающегося мероприятия чрезвычайно разнообразна и охватывает все направления неврологии, в том числе болезни периферического нейромоторного аппарата. На этот раз центр Приволжья станет всероссийской площадкой для обсуждения актуальных проблем отечественной неврологии, решения принципиальных вопросов и, самое главное, обмена опытом, ознакомления с результатами научных исследований.

С удовлетворением можем отметить пристальное внимание к проблеме диагностики и лечения орфанных болезней, оказываемое в последнее время Правительством России. Министерство здравоохранения и социального развития РФ объявило о формировании до 1-го июля федерального регистра больных редкими заболеваниями, над которым ведется активная работа в регионах. Многие нервно-мышечные заболевания относятся именно к этой категории. Предпринимаемые Правительством шаги в первую очередь направлены на урегулирование вопросов лечения и лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями. В связи с этим крайне актуален вопрос выявляемости и качества диагностики данных состояний в популяции, успешность которых в значительной степени зависит от подготовленности

и информированности специалистов первичного звена. Особое внимание организаторы здравоохранения обращают на подготовку специалистов по орфанным заболеваниям в медицинских вузах.

Мы считаем, что одной из основных задач Общества специалистов по нервно-мышечным болезням, является повышение информационного обеспечения неврологов и врачей смежных специальностей в области диагностики и дифференциальной диагностики наследственных и приобретенных заболеваний периферического нейромоторного аппарата. Эта задача реализуется в форме образовательных семинаров, обучающих лекций и докладов ведущих специалистов, членов Общества, в рамках всероссийских конгрессов и других мероприятий. Журнал «Нервно-мышечные болезни» служит открытой трибуной для всех специалистов и врачей общей практики, проявляющих интерес к данной области.

Очередной номер, который вы держите в руках, не исключение. Дисферлинопатии, хондродистрофическая миотония, наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, полимиозит — все эти нозологии по-прежнему остаются сложными для диагностики и требуют от врача глубоких профессиональных знаний.

Мы искренне надеемся, что наш совместный труд послужит общему делу повышения качества медицинской помощи, оказываемой нашими специалистами пациентам с неврологическими нарушениями, в том числе с нервно-мышечной патологией.

Редколлегия журнала «Нервно-мышечные болезни»

Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией

Dan Ziegler*

Перевод: М.А. Гинзберг

Примерно каждый 3-й пациент с сахарным диабетом (СД) страдает диабетической дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатией (ДССП), которая представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, так как может сопровождаться мучительной нейропатической болью и приводить к снижению качества жизни больных. Нейропатическая боль значительно нарушает сон, негативно влияет на повседневную активность и удовлетворенность жизнью. Лечение базируется на 4 основных принципах: 1) интенсивная терапия СД и коррекция факторов риска заболевания, 2) лечение, основанное на патогенетических механизмах, 3) симптоматическое лечение, 4) воздействие на факторы риска и предотвращение осложнений полинейропатии. Недавние экспериментальные исследования свидетельствуют о многофакторной структуре патогенеза диабетической нейропатии. С клинической точки зрения важно отметить, что на основе этих патогенетических механизмов могут быть разработаны новые терапевтические подходы. Некоторые из них в настоящее время оцениваются в ходе клинических испытаний. Лечение хронической болевой ДССП остается сложной задачей для врача. В связи с этим важно отметить следующие практические правила: выбор препарата и подбор дозы необходимо проводить индивидуально на основе оценки эффективности терапии и развития побочных эффектов; об отсутствии эффекта можно судить лишь спустя 2–4 нед лечения с использованием адекватной дозировки. Возможно применение комбинированной анальгетической терапии, однако ввиду частой полипрагмазии у пациентов с СД необходимо обязательно учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Употребление алкоголя, а также известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и курение, играют определенную роль в развитии и прогрессировании диабетической нейропатии, в связи с чем особенно важно их своевременное предотвращение или лечение.

Ключевые слова: дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, нейропатическая боль, гликемический контроль, патогенетическое лечение, антидепрессанты, противосудорожные средства, опиоиды, немедикаментозное лечение

Клиническое значение и эпидемиология

Под диабетической нейропатией (ДН) — понимают подтвержденное поражение нервных волокон, проявляющееся клинически или протекающее бессимптомно, развивающееся при сахарном диабете (СД) в отсутствие других причин заболевания. Она включает нарушения соматического и/или автономного отделов периферической нервной системы [1], классифицируемых по клиническим критериям. Тем не менее необходимо отметить, что общепринятая классификация до сих пор не разработана в связи с разнообразием клинических синдромов и общностью составляющих их симптомов. Наибольшее распространение получила классификация ДН, предложенная Thomas [2] и модифицированная впоследствии [3]. На ее основе выделяют быстро обратимые, стойкие симметричные полинейропатии, а также фокальные или мультифокальные нейропатии.

Зависящая от длины нервов диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия (ДССП) имеет яркие клинические проявления и встречается у 30 % пациентов, обследованных в стационаре, и у 20 % больных СД в общей популяции [4]. ДССП, зависящая от длины нервов, обусловлена метаболическими и микрососудистыми нарушениями вследствие

хронической гипергликемии и связанным с этим повышением риска сердечно-сосудистых нарушений [5]. В настоящее время все больше доказательств находит тот факт, что риск развития ДССП значительно повышается уже на этапе предиабета. В общей популяции (район Аугсбурга, Южная Германия) распространенность ДССП составляет 28,0 % среди больных диабетом, 13,0 % у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), 11,3 % в группе пациентов с повышенным уровнем глюкозы натощак (УГН) и 7,4 % у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе (нормТГ) [6]. Заболеваемость ДССП составляет около 2 % ежегодно.

К наиболее важным этиологическим факторам ДССП относят: недостаточный контроль гликемии, висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, длительность анамнеза СД, рост и возраст пациента, курение, гипоинсулинемию и дислипидемию [4]. Поражения при ДССП локализованы в первую очередь в нижних конечностях и проявляются снижением проприоцептивной чувствительности и такими функциональными расстройствами, как, например, нарушения ходьбы [7]. Пожилые пациенты с ДССП хуже выполняют пробы на скорость ходьбы, поддержание статического и динамического равновесия и координацию, чем

*С полным вариантом обзора (Ziegler D. Current Concepts in the Management of Diabetic Polyneuropathy. Current Diabetes Reviews 2011;7: 208–20) вы можете ознакомиться на сайте www.neuromuscular.ru

пациенты той же возрастной категории без ДССП [8, 9], при этом ухудшение функционального состояния периферических нервов и снижение силы в ногах не всегда объясняется наличием СД [10]. У женщин старше 85 лет при СД поражаются также и толстые волокна периферических нервов, дисфункция которых заметно усугубляется с возрастом, однако синергизма во влиянии возраста и диабета на развитие ДССП не отмечено [11].

Все больше подтверждений находит тот факт, что не только косвенные признаки микроангиопатии (такие как альбуминурия), но также и показатели нарушения функционального состояния периферических нервов, используемые для диагностики ДССП, например скорость распространения возбуждения (СРВ) и порог вибрационной чувствительности (ПВЧ), помогают оценить риск летального исхода у больных СД [12, 13]. Увеличение ПВЧ также ассоциировано с повышенным риском развития нейрогенных трофических язв нижних конечностей — одной из самых распространенных причин госпитализации и ампутации у больных СД [14]. В 2 недавних исследованиях подчеркивается особое влияние ДССП на показатели заболеваемости и смертности. В исследовании DIAD [15] показано, что сенсорный дефицит и нейропатическая боль являются независимыми факторами риска внезапной смерти от заболеваний сердца или нефатального инфаркта миокарда. В исследовании ACCORD наличие нейропатии в анамнезе в группе больных, получавших интенсивную терапию СД с целевым значением $HbA_{1c} < 6,0\%$, оказалось наиболее важным критерием, позволяющим прогнозировать повышение смертности среди пациентов [16].

Боль — наиболее значимый субъективный симптом ДССП, так как зачастую именно она заставляет пациентов обращаться за медицинской помощью. Боль при ДН существенно влияет на качество жизни и приводит к значимым нарушениям сна [17]. Несмотря на это, на примере ситуации в Великобритании показано, что лишь 65 % больных СД получали лечение нейропатической боли, хотя 96 % из них сообщили о ней врачу [18]. При этом 77 % пациентов предъявляли жалобы на персистирующие боли в течение более 5 лет, а 23 % не испытывали болевых ощущений по крайней мере в течение последнего года [8]. Таким образом, нейропатическая боль у большинства пациентов с СД носит хронический, «многолетний» характер.

Хроническая болевая форма ДССП встречается у 26 % пациентов с СД [18–21]. В общей популяции (район Аугсбурга, Южная Германия), распространенность болевой формы полинейропатии составила 13,3 % среди пациентов с манифестным сахарным диабетом (МСД), 8,7 % среди пациентов с НТГ, 4,2 % при УГН и 1,2 % при нормТГ [20]. Среди больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), по данным Реестра ОИМ Аугсбурга, распространенность нейропатической боли составляла 21,0 % у лиц с МСД, 14,8 % у пациентов с НТГ, 5,7 % при УГН и 3,7 % при нормТГ [21]. На

основании этих данных можно сделать вывод, что пациенты с макроангиопатией более подвержены нейропатической боли. Основными факторами риска ДССП и нейропатической боли, по данным обзора, оказались возраст, ожирение и низкая физическая активность, а заболевания периферических артерий — основным коморбидным расстройством, что позволило сделать вывод о первостепенном значении сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний при оценке распространенности ДССП.

При ДССП боль может носить постоянный или эпизодический характер. Как правило, она усиливается в ночные часы и уменьшается во время ходьбы, локализуется преимущественно в стопах. Чаще всего боль описывают как «глубинную, ноющую», но также она может быть «простреливающей» или «жгучей». При клиническом исследовании 105 пациентов с болевой формой ДССП отмечены следующие зоны локализации боли: 96 % — стопы, 69 % — подъем свода стопы, 67 % — пальцы ног, 54 % — тыльная поверхность стопы, 39 % — верхние конечности, 37 % — подошва стопы, 37 % — голени и 32 % — пяточная область. Пациенты в большинстве случаев описывали боль как «обжигающую/жгучую», «боль как при ударе током», «острую», «ноющую», «покалывающую», усиливающуюся по ночам, при утомлении и в стрессовых ситуациях [17]. Интенсивность боли оценивалась как средняя, и в среднем составляла 5,75/10 по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), с минимальными и максимальными значениями 3,6 и 6,9/10 соответственно. Описаны случаи аллодинии (восприятие стимула любой модальности, например поглаживания, как болевого). Болевая симптоматика может сопровождаться нарушениями чувствительности, при этом пациенты с выраженным болевым синдромом могут иметь и другие клинические проявления. Болевой синдром, как правило, имеет многолетний анамнез [22] и служит причиной инвалидизации [17]. В то же время описаны случаи частичного уменьшения клинических проявлений и даже их полного исчезновения [23, 24], несмотря на дальнейшее ухудшение функции тонких волокон [24]. Ремиссия болевых ощущений обычно возникает при внезапных метаболических изменениях, небольшой продолжительности болевого анамнеза или СД, снижении массы тела и отсутствии тяжелых нарушений чувствительности [23, 24].

Патогенетические механизмы

В ходе недавних экспериментальных исследований доказан многофакторный патогенез ДН [25]. На модели крыс с СД, были получены основные данные, позволившие выработать два подхода к изучению патогенеза ДН. Во-первых, была сделана попытка охарактеризовать патофизиологические, патофизиохимические и структурные нарушения, которые приводят к экспериментальной ДН. Во-вторых, были проведены определенные лечебные мероприятия,

направленные на предотвращение развития этих нарушений, их прогрессирования, а также стимуляцию их регресса, несмотря на сопутствующую гипергликемию. В настоящее время обсуждаются 6 патогенетических механизмов, которые, однако, в отличие от моделей предыдущих лет рассматриваются не как отдельные гипотезы, но как сложное взаимодействие между метаболическими и сосудистыми факторами.

- Активация полиолового пути метаболизма глюкозы, приводящая к накоплению сорбитола и фруктозы, истощению запасов миоинозитола и снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы.

- Недостаточность эндоневральной микроциркуляции с последующей ишемией и гипоксией, генерацией активных форм кислорода (оксидативный стресс), активацией редокс-чувствительного фактора транскрипции (NF- κ B) и повышением активности протеинкиназы C (ПКС) и поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP).

- Нарушение метаболизма незаменимых жирных кислот (Омега-6) и простагландинов, которое приводит к изменению структуры мембран нервных клеток, микрососудистым нарушениям и гемореологическими изменениям.

- Дефицит нейротрофизма, приводящий к уменьшению экспрессии и истощению запасов нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов (ФРН), нейротрофин-3 (НТ-3), и инсулиноподобный фактор роста (ИФР), а также нарушению аксонального транспорта.

- Накопление (при многолетнем течении) конечных продуктов усиленного неферментативного гликозилирования на белках нервных клеток и/или клеток сосудов.

- Иммунологические процессы, характеризующиеся развитием выраженного системного воспаления и появлением аутоантител к блуждающему нерву, симпатическим ганглиям и мозговому веществу надпочечников, а также их непосредственные воспалительные изменения [25, 26].

С клинической точки зрения важно отметить, что на основе этих патогенетических механизмов могут быть разработаны терапевтические подходы. Некоторые из них уже были оценены в рандомизированных клинических исследованиях (см. ниже).

Диагностические аспекты

В связи с более широким признанием ДН как одной из основных причин повышения заболеваемости и недавней активностью клинических исследований в этой области — с одной стороны, но отсутствием единого мнения в определении и диагностических критериях нейропатии, с другой, было проведено несколько консенсусных конференций для разрешения сложившейся ситуации. На последней из них были заново определены минимальные диагностические критерии типичной ДССП [5].

1) Возможная ДССП

Наличие следующих симптомов: снижение чувствительности, позитивные нейропатические сенсорные симптомы (например, «онемение во сне», «колющие» или «простреливающие», «жгучие», «ноющие» боли) преимущественно в пальцах ног, стопе или всей нижней конечности. Наличие следующих признаков: симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах, достоверное снижение или выпадение ахиллова рефлекса.

2) Вероятная ДССП

Наличие сочетания 2-х или более симптомов и признаков нейропатии из следующих: нейропатические проявления, снижение чувствительности в дистальных отделах, достоверное снижение или выпадение ахиллова рефлекса.

3) Подтвержденная ДССП

Наличие снижения СРВ и одного или нескольких симптомов, одного или нескольких признаков нейропатии подтверждают ДССП. Если СРВ в норме, для верификации ДССП может быть использован валидизированный метод тестирования нейропатии тонких волокон (НТВ) (уровень достоверности 1). Для оценки степени тяжести ДССП рекомендовано несколько подходов: стадийный подход, описанный выше, различные методики оценки неврологических признаков и симптомов в динамике, исследование нервов с оценкой по шкалам, а также балльная оценка функциональных возможностей в повседневной жизни, при выполнении целенаправленных задач или оценка степени инвалидизации.

4) Субклиническая ДССП

Наличие каких-либо признаков или симптомов нейропатии, подтверждаемых нарушением СРВ или тестированием НТВ (уровень достоверности 1).

Пункты 1, 2 и 3 предназначены для использования в клинической практике, а 3 и 4 — для научных исследований.

5) Нейропатия тонких волокон (НТВ)

В настоящее время предложена следующая классификация НТВ: 1) возможная — наличие симптомов, зависящих от длины нервного волокна, и/или клинические признаки повреждения тонких волокон, 2) вероятная — наличие симптомов, зависящих от длины нервного волокна, клинические признаки повреждения тонких волокон и нормальная СРВ по икроножному нерву; 3) подтвержденная — наличие симптомов, зависящих от длины нервного волокна, и/или клинические признаки повреждения тонких волокон, а также нормальная СРВ по икроножному нерву и изменение плотности внутриэпидермальных нервных волокон (ПВЭНВ) в биоптате кожи с области

лодыжки и/или изменение порога температурной чувствительности на стопах [5].

Базовое неврологическое обследование включает: сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, осмотр нижних конечностей и применение таких простых полуколичественных прикроватных методов, как оценка чувствительности с помощью монофиламента 10 г Semmes-Weinstein, например Neuropen [27] (прикосновение), NeuroQuick [28] или Tiptherm [29] (температура), калиброванного камертона Rydel-Seiffer (вибрация), булавочного укола (боль), а также оценку сухожильных рефлексов (коленного и ахиллова). Кроме того, в некоторых случаях необходимо проведение исследования суставов и мышечной силы. Нормальный диапазон вибрации камертона на тыльной поверхности дистального межфалангового сустава большого пальца > 5 из 8 единиц у лиц в возрасте 21–40 лет, $> 4,5/8$ — в возрасте 41–60 лет, $> 4/8$ — в возрасте 61–71 года и $> 3,5/8$ — в возрасте 72–82 лет [30]. Пластырь-индикатор Neugorad применяют для обнаружения дисфункции потовых желез вследствие нарушения иннервации: потообразование кожи подошвенной части стопы оценивают по изменению цвета пластыря от голубого до розового. Пластырь содержит комплекс солей ангидрированного хлорида кобальта-II. Данная соль поглощает молекулы воды и при этом, как правило, меняет свой цвет с голубого на розовый. Если пластырь остается полностью или частично синим в течение 10 мин, результат считается патологическим [31].

Клиническая оценка ДССП должна быть стандартизирована путем применения валидизированных шкал для объективизации тяжести симптомов и степени нейропатического дефицита, таких как Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (MNSI) [32], Шкала оценки симптомов нейропатии (NSS) и Шкала нетрудоспособности вследствие нейропатического дефицита (NDS) [33], результаты использования которых оказались воспроизводимыми. Анализ анамнеза заболевания и неврологический осмотр необходимо проводить не реже 1 раза в год. Минимальные критерии для клинической диагностики нейропатии в соответствии с NSS и NDS включают: 1) умеренные признаки с наличием симптомов или без них, 2) легкие признаки с умеренными симптомами. Необходимо отметить, что наличие исключительно нейропатических симптомов при отсутствии дефицита не является достаточным критерием для диагностики ДССП. В связи с этим на ранних стадиях ДССП или болевой НТВ независимо от наличия минимального дефицита диагноз может быть поставлен при помощи более сложных тестов, таких как определение порогов температурной чувствительности или исследование биоптата кожи. Биопсия кожи стала широко использоваться для исследования чувствительных нервов малого калибра, в том числе соматических немиелинизированных вну-

триэпидермальных нервных волокон (ВЭНВ), кожных миелиновых нервных волокон, а также вегетативных нервных волокон при периферических нейропатиях и других состояниях [34, 35].

В соответствии с определением, адаптированным Международной ассоциацией по изучению боли [36], под периферической нейропатической болью у больных СД понимают «боль, являющуюся прямым следствием нарушений периферической соматосенсорной системы у лиц, страдающих СД» [5]. Интенсивность (тяжесть) нейропатической боли и ее динамику необходимо оценивать при помощи 11-балльной числовой шкалы (шкала Likert) или визуальной аналоговой шкалы. Различные методы скрининга (с проведением прикроватного тестирования или без него), такие как PainDetect, LANSS, NPQ, DN-4, ID-Pain, были разработаны для своевременного выявления нейропатической боли. В данных опросниках для дифференцирования нейропатической боли с другими видами хронической боли (например, ноцицептивной) используются словесные дескрипторы и описания характера болевой симптоматики [37].

При наличии у пациента с СД нижеперечисленных нарушений необходимо вначале исключить иную причину ДССП и провести для этого детальное неврологическое обследование. Для ДССП диабетического генеза не характерны: 1) выраженная асимметрия неврологического дефицита; 2) преобладание моторного дефицита, мононейропатия, вовлечение черепных нервов; 3) быстрое прогрессирование нейропатических нарушений; 4) прогрессирование нейропатии, несмотря на оптимальный гликемический контроль; 5) локализация симптомов в области верхних конечностей; 6) семейный анамнез «недиабетической» нейропатии. Диагноз ДССП не может быть установлен на основании одного лишь осмотра пациента.

С точки зрения дифференциальной диагностики наиболее важными являются нейропатии, вызванные злоупотреблением алкоголем, уреимией, гипотиреозом, дефицитом витамина B_{12} , заболеваниями периферических артерий, злокачественными новообразованиями, воспалительными и инфекционными заболеваниями, а также нейротоксическими наркотическими средствами.

Микроскопические методы для морфологической оценки нейропатии тонких волокон

В настоящее время широкое применение для исследования чувствительных нервов малого калибра, в том числе ВЭНВ, кожных миелиновых нервных волокон, а также вегетативных нервных волокон периферической нервной системы и др. получила биопсия кожи. Для обработки тканей и оценки нервного волокна используют различные методики. В последнем руководстве по диагностике периферической нейропатии рекомендована биопсия кожи (участок в 3 мм)

дистальной части нижней конечности и количественная оценка линейной ПВЭНВ как минимум в 3 срезах толщиной 50 мкм из 1 биоптата, зафиксированных в 2 % растворе параформальдегид-лизина периодата или растворе Zamboni с проведением светлопольного иммуногистохимического анализа или реакции иммунофлюоресценции с 9,5 антителами к антигенам белка (PGP). Метод количественного определения ПВЭНВ оказался более чувствительным, чем исследование СРВ по сенсорным нервам и биопсия икроножных нервов для диагностики НТВ. Нормативная база данных была недавно опубликована [34, 35].

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) — неинвазивный метод, используемый для выявления утраты тонких нервных волокон в роговице, которая коррелирует с увеличением тяжести нейропатии и уменьшением ВЭНВ у больных СД [38, 39]. Новый метод позволяет картировать в реальном времени 3,2 мм², с анализом 64 теоретически неперекрываемых изображений в 400 мкм² [40].

Лечение диабетической нейропатии, основанное на патогенетических концепциях

Терапевтические подходы при ДССП опираются на основные известные патофизиологические механизмы поражения периферических нервов при диабете. Сегодня в большинстве стран для использования лицензированы только 3 препарата: α -липоевая кислота, бенфотиамин и актовегин.

Бенфотиамин

Бенфотиамин, жирорастворимый дериват тиамина, при экспериментальном СД блокирует 3 основных биохимических пути метаболизма, играющих важную роль в патогенезе ангиопатии, обусловленной гипергликемией (биосинтез гексозамина и образование конечных продуктов гликозилирования и путь метаболизма диацилглицерола (DAG)-белка PKC) путем активации транскетотазы в сетчатке, а также предотвращает диабетическую ретинопатию. Концентрация тиамин в плазме уменьшается на 76 % у пациентов с СД 1-го типа и на 75 % при СД 2-го типа, что связано с 24-кратным (1-й тип) и 16-кратным (2-й тип) увеличением клиренса тиамин. В исследовании BENDIP отмечена тенденция к улучшению симптомов нейропатии через 6 нед приема бенфотиамин по 300 мг 2 раза в день. Необходимо проведение долгосрочных исследований для подтверждения этого наблюдения.

α -липоевая кислота (ALA)

По данным метаанализа, у 1258 больных через 3 нед инфузионной терапии α -липоевой кислотой (в/в 600 мг/сут) выраженность нейропатических симптомов и дефицита существенно снижалась. В исследовании SYDNEY-2 показано, что пероральный прием 600 мг α -липоевой кислоты 1 раз в день в течение 5 нед сни-

жает тяжесть основных симптомов ДССП, включая боль, парестезии и онемение. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании параллельных групп (NATHAN-1), продолжавшемся 4 года и включавшем 460 больных СД с I и II стадиями ДССП, участники были рандомизированы на группу перорального приема α -липоевой кислоты (ALA) по 600 мг 1 раз в день ($n = 233$) и группу плацебо ($n = 227$). В результате через 4 года улучшились показатели по Шкале нейропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score — NIS), однако улучшения показателя СРВ не отмечалось. Препарат хорошо переносился больными в течение всего периода наблюдения. Анализ эффективности (клинически значимое улучшение и улучшение показателей по шкале NIS и NIS для нижних конечностей (NIS—LL) по крайней мере на 2 балла) показал, что число пациентов, ответивших на лечение, было значительно выше, а число больных с продолжающимся прогрессированием заболевания достоверно ниже в группе ALA по сравнению с группой плацебо по шкалам NIS ($p = 0,013$) и NIS—LL ($p = 0,025$). В клинических и постмаркетинговых исследованиях отмечена безопасность препарата.

Актовегин

Актовегин — депротеинизированный гемодериват крови телят, получаемый методом ультрафильтрации, состоит из низкомолекулярных соединений до 5000 Да. В исследованиях *in vitro* на свежесыведенных первичных нейронах крыс доказано, что актовегин увеличивает число нервных клеток и общее число синаптических связей, подавляет апоптоз (определяемый по активности каспазы-3), а также уменьшает оксидативный стресс в нейронах, оцениваемый по концентрации активных форм кислорода (Elmlinger et al., неопубликованные данные). При назначении актовегина модельным крысам с диабетом, индуцированным стрептозоцином (STZ-диабет) значительно улучшались показатели СРВ по сенсорным волокнам и ВЭНВ. Более того, актовегин значимо снижал апоптоз клеток седалищного нерва крыс с STZ-диабетом, о чем судили по концентрации поли-(АДФ-рибозы) (Dieckmann, неопубликованные данные). Таким образом, актовегин улучшает течение экспериментальной ДН, в том числе, вероятно, путем влияния на антиапоптотические механизмы с участием поли-(АДФ-рибозы), что дает основание для возможного включения препарата в состав комплексной терапии заболевания у людей. Эффективность и безопасность применения актовегина у больных с ДССП недавно были показаны в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 567 пациентов с СД 2-го типа. Пациентам 1-й группы проводили курс, включающий 20 в/в инфузий актовегина (2000 мг/сут), с последующим назначением актовегина по 3 таблетки в день (1800 мг/сут) в течение 140 дней. Во 2-й группе по той же схеме в/в вводили плацебо и далее по 3 раза в день назначали перорально плацебо. Для анализа использо-

вались показатели Общей оценки симптомов (Total Symptom Score — TSS) для нижних конечностей и измерение ПВЧ на 5 участках стопы. Результаты оценивали путем сравнения средних значений в каждой группе в течение испытательного срока. При первичном анализе показатель TSS был значительно ниже в группе больных, получавших лечение актовегином, по сравнению с группой плацебо ($p = 0,0003$). В то же время повышение ПВЧ по сравнению с исходным уровнем чаще отмечалось после назначения актовегина, чем в группе плацебо ($p = 0,017$), однако статистической значимости при окончательной оценке средних значений не выявлено ($p = 0,084$). Из вторичных конечных точек оценки сенсорных функций показатели NIS—LL значительно улучшались у получавших актовегин по сравнению с группой плацебо, так же как и качество жизни (оценка по опроснику SF-36). Не было выявлено различий в частоте побочных эффектов между группами, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата.

Лечение боли при диабетической нейропатии

В клинических исследованиях относительный эффект активной терапии выше, чем в контроле, и, как правило, выражается в виде снижения относительного риска или вероятности успешного исхода. Однако для оценки степени терапевтического воздействия (например, на боль), которую можно учитывать в клинической практике, целесообразно использовать простые критерии, помогающие врачу выбрать подходящий препарат для лечения конкретного пациента. К таким критериям относят определение «индекса нуждающихся в лечении» (NNT), т. е. числа больных, требующих индивидуального лечения с оценкой клинически значимого эффекта или побочных эффектов в каждом конкретном случае. Данный критерий отображается в виде обратного снижения абсолютного риска, т. е. разницы между долями событий в контрольной группе (КГ) и группе лечения (ГЛ): $NNT = 1 / (КГ - ГЛ)$. При этом 95 % доверительный интервал (ДИ) NNT может быть получен исходя из обратного значения 95 % ДИ для снижения абсолютного риска. NNT и NNH (индекс потенциального вреда, см. ниже) для отдельных препаратов, используемых для лечения болевой формы ДН, приведены в таблице. Как правило, препараты с NNT, превышающим 6 баллов при уменьшении боли на > 50 %, рассматривают как средства с ограниченной эффективностью. Тем не менее некоторые авторы предупреждают, что оценка общего NNT может иметь ограниченное клиническое значение в связи с неоднородностью результатов [41].

Трициклические антидепрессанты

Психотропные препараты, среди которых действие трициклических антидепрессантов (ТЦА) наиболее хорошо изучено, являются важной составляющей в лече-

нии хронических болевых синдромов на протяжении последних 30 лет. Предполагаемые анальгетические механизмы антидепрессантов включают ингибирование норадреналина и/или обратного захвата серотонина в синапсах центральных нисходящих путей болевого контроля и антагонизм с рецепторами N-метил D-аспартата, опосредующими гипералгезию и аллодинию. Имипрамин, амитриптилин, кломипрамин ингибируют обратный захват норадреналина и серотонина, а дезипрамин является относительно селективным ингибитором захвата норадреналина. NNT (ДИ) для уменьшения боли на > 50 % на фоне приема ТЦА при болевой нейропатии составляет 2,1 (1,9–2,6). Пациентов с нейропатической болью при NNH равном 16 (11–26) исключают из исследований вследствие нежелательных побочных явлений [42].

Самые частые побочные эффекты ТЦА включают утомляемость и сухость во рту. Начальная доза составляет 25 мг (10 мг для ослабленных больных) в сутки, однократно, за час до сна. Дозу повышают по 25 мг в неделю до достижения анальгетического эффекта или возникновения неблагоприятных явлений. Максимальная доза, как правило, составляет 150 мг/сут.

ТЦА следует применять с осторожностью у пациентов с ортостатической гипотензией. Препараты противопоказаны больным с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным (< 6 мес) инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, желудочковой аритмией в анамнезе, а также при тяжелом нарушении внутрисердечной проводимости и синдроме удлиненного интервала Q—T. Их использование ограничено относительно высокой частотой неблагоприятных явлений и рядом противопоказаний, в связи с чем в настоящее время остается актуальным поиск препаратов, равных по эффективности ТЦА, но обладающих менее выраженными побочными эффектами.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Вследствие относительно высокой частоты неблагоприятных эффектов и наличия противопоказаний к применению ТЦА обсуждалась возможность альтернативного использования СИОЗС в анальгетической терапии. СИОЗС специфично ингибируют пресинаптический обратный захват серотонина, но не влияют на захват норадреналина и в отличие от ТЦА не блокируют постсинаптические рецепторы, а также не обладают хинидиноподобным мембраностабилизирующим эффектом. Тем не менее эффективность лечения нейропатической боли флуоксетином, пароксетином, циталопрамом и эсциталопрамом оказалась незначительной. NNT (ДИ) для уменьшения боли при болевых нейропатиях на > 50 % в случае приема СИОЗС составил 6,8 (3,9–27) [42]. В связи с данными об ограниченной эффективности СИОЗС при лечении нейропатической боли это показание к применению не зарегистрировано.

Возможности терапии болевой диабетической нейропатии

Подход	Препарат/метод	Суточная доза	Примечания/данные	Число больных, нуждающихся в лечении
Оптимальный контроль диабета	Изменение образа жизни, пероральные противодиабетические препараты, инсулин	Индивидуальная адаптация	Целевое значение: HbA1c < 6,5%	—
Патогенетическая терапия	α -липоевая кислота (тиоктовая кислота) [§]	600 мг в/в инфузии 1200–1800 мг перорально	Длительность: 3 нед Благоприятный профиль безопасности	6,3* 2,8–4,2*
Симптоматическое лечение	<i>Трициклические антидепрессанты</i>			
	Амитриптилин	(10-)25–150 мг	NNMH: 15	2,1
	Дезипрамин	(10-)25–150 мг	NNMH: 24	2,2/3,2
	Имипрамин	(10-)25–150 мг	CRR	1,3/2,4/3,0
	Кломипрамин	(10-)25–150 мг	NNMH: 8,7	2,1
	Нортриптилин	(10-)25–150 мг	плюс Флуфеназин	1,2**
	<i>SNRI</i>			
	Дулоксетин+	60–120 мг	NNT 120 мг, 60 мг	5,3; 4,9
	<i>Антиконвульсанты</i>			
	Прегабалин+	300–600 мг	NNT 600 мг, 300 мг	5,9; 4,2
	Габапентин (Габагамма)	900–3600 мг	Неопубликованные данные	6,4
	<i>Слабые опиоиды</i>			
	Трамадол	50–400 мг	NNMH: 7.8	3,1/4,3
	<i>Местное лечение</i>			
Капсаицин (0,025%) крем	4 раза в день местно	Макс. длительность: 6–8 нед	5,7	
Боль, резистентная к стандартной фармакотерапии	<i>Сильные опиоиды</i>			
	Оксикадон		Дополнительное лечение	2,6
Немедикаментозное лечение	<i>Прямое физическое воздействие</i>			
	Электростимуляция спинного мозга		Инвазивный метод, требующий привлечения специалиста	
	TENS, MFEMS		Непродолжительные РКИ, ПЭ нет	
	Акупунктура		Неконтролируемые исследования	
	<i>Психологическая помощь</i>			

Примечание. § доступны лишь в некоторых странах; + лицензированы в США и Евросоюзе; * $\geq 50,0\%$ уменьшение симптома через 3–5 нед; **комбинация с флуфеназином; CRR — дозозависимый эффект; NNMH — число больных, нуждающихся в лечении по основному заболеванию; TENS — чрескожная электростимуляция нерва; MFEMS — среднечастотная внешняя стимуляция мышц; электростимуляция спинного мозга (ESCS); ПЭ — побочные эффекты.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)

Поскольку СИОЗС, как было показано выше, менее эффективны по сравнению с ТЦА, в последнее время больший интерес представляют антидепрессанты, обладающие эффектом двойного селективного ингибирования серотонина и норадреналина, такие как дулоксетин и венлафаксин. Эффективность и безопасность дулоксетина была оценена в 3 контролируемых исследованиях с использованием дозы 60 и 120 мг/сут в течение более 12 нед [43]. Во всех 3 исследованиях средняя 24-часовая интенсивность боли значительно уменьшилась у пациентов, принимавших как 60, так и 120 мг/сут, по сравнению с получавшими плацебо. Различия между лекарственным препаратом и плацебо становилось статистически значимым после первой недели лечения. Эффективность лечения (уменьшение боли более чем на 50 %) составила 48,2 % при дозе 120 мг/сут, 47,2 % при дозе 60 мг/сут (лишь 27,9 % в группе плацебо). Таким образом, NNT составил 4,9 (95 % ДИ 3,6–7,6) при дозе 120 мг/сут и 5,3 (3,8–8,3) при дозе 60 мг/сут. Предиктором эффективности дулоксетина при диабетической периферической нейропатической боли считают в первую очередь тяжесть болевого синдрома, а не вариабельность течения диабета или нейропатии. Пациенты с высокой интенсивностью болевых проявлений склонны лучше отвечать на лечение, чем с более низким уровнем боли [44]. Наиболее частые побочные эффекты дулоксетина (60/120 мг/сут) включают тошноту (16,7/27,4 %), сонливость (20,2/28,3 %), головокружение (9,6/23 %), запоры (14,9/10,6 %), сухость во рту (7,1/15 %) и снижение аппетита (2,6/12,4 %). В большинстве случаев они умеренно выражены и носят транзиторный характер. Для снижения побочных эффектов рекомендуют начинать лечение с дозы 30 мг/сут в течение 5–7 дней. В отличие от ТЦА и некоторых антиконвульсантов дулоксетин не вызывает увеличения массы тела [45], однако возможно незначительное повышение гликемии натощак [46].

В 6-недельном исследовании 244 пациентов эффективность анальгетической терапии составила 56 %, 39 % и 34 % в группах, получавших лечение венлафаксином в дозе 150–225 мг, 75 мг и плацебо соответственно. Поскольку пациенты с депрессивными расстройствами были исключены из исследования, эффективность венлафаксина (150–225 мг) была объяснена анальгезирующим, а не антидепрессивным действием. Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями были утомляемость и тошнота [47]. Из группы ИОЗСН для лечения болевой формы ДН зарегистрирован дулоксетин.

Антиконвульсанты.

Модуляторы кальциевых каналов

(α_2 - δ -лиганды)

Габапентин (Габагамма) — антиконвульсант, структурно связанный с γ -аминомасляной кислотой

(ГАМК) — нейромедиатором, участвующим в передаче и модуляции болевых импульсов. Точные механизмы действия этого лекарственного средства при нейропатической боли остаются до конца не ясны. Среди прочих описаны механизм взаимодействия с системой переноса L-аминокислот и образование высокоаффинных соединений с α_2 - δ -субъединицей вольтажзависимых кальциевых каналов. В 8-недельном мультицентровом исследовании эскалации дозы, включавшем 165 пациентов, страдающих СД с болевой формой нейропатии, у 60 % больных на фоне приема габапентина (доза 3600 мг/сут, достигнутая у 67 % пациентов) отмечалось по меньшей мере умеренное снижение болевой симптоматики (для сравнения: 33 % больных в группе плацебо). Головокружение и сонливость были самыми частыми нежелательными эффектами, наблюдавшимися приблизительно у 23 % пациентов [48]. NNT (ДИ) для снижения интенсивности боли на > 50 % при приеме габапентина для купирования болевой формы нейропатии составил 6,4 (4,3–12) [42]. С учетом относительно высокого NNT и противоречивых сообщений об отсутствии эффективности в пока еще не опубликованных исследованиях [49] точный уровень доказательности положительного действия габапентина при болевой форме ДССП невысок.

Прегабалин — более специфичный лиганд α_2 - δ -субъединицы с 6-кратно более высокой аффинностью связей, чем у габапентина. Эффективность и безопасность прегабалина оценены в сводном анализе 6 исследований, проводимых на протяжении более 5–11 нед с участием 1346 пациентов с СД и болевой формой нейропатии. Эффективность, определенная по снижению интенсивности боли на > 50 %, составляла 46 % (при дозе 600 мг/сут), 39 % (при дозе 300 мг/сут), 27 % (при дозе 150 мг/сут) и 22 % (в группе плацебо). NNT составил 4,2, 5,9 и 20,0 соответственно. Самыми частыми побочными эффектами при дозе 150–600 мг/сут были: головокружение (22,0 %), сонливость (12,1 %), периферические отеки (10,0 %), головная боль (7,2 %) и увеличение массы тела (5,4 %) [50]. Доказательствами, подтверждающими большую эффективность препарата при лечении болевой формы ДН, считают более стабильную анальгезию и значительно более простой процесс титрования дозы прегабалина по сравнению с габапентином.

Местное лечение

Местное применение капсаицина

Капсаицин (транс-8-метил-N-ваниллил-6-нонинамид) является алкалоидом и самым острым компонентом красного перца. Препарат вызывает локальную гиперемию и химически обусловленную болевую реакцию, вследствие чего происходят истощение в периферических тканях запасов субстанции

Р и уменьшение нейрогенной трансудации плазмы. Субстанция Р присутствует в афферентных нейронах, иннервирующих кожу (главным образом в полиморфных болевых рецепторах), и считается основным нейромедиатором болевых импульсов, как в периферической, так и в центральной нервной системе. В ряде исследований показано значительное снижение болевого компонента и улучшение качества жизни у пациентов с СД и болевой формой нейропатии после 8 нед локальной терапии кремом с 0,075 % содержанием капсаицина [51]. Результаты исследования были оценены весьма критически в связи с тем, что двойной слепой дизайн невозможен при местном применении капсаицина из-за транзиторной локальной гипералгезии (в более половины случаев описано умеренное чувство жжения), которая является характерным нежелательным признаком. Курс лечения составляет максимум 8 нед, так как в течение этого периода у больных СД не отмечалось развития побочных эффектов в отношении сенсорной функции (с учетом механизма действия препарата). Пластырь с 8 % содержанием капсаицина (Qutenza), используемый при постгерпетической невралгии [52], противопоказан при болевой форме ДН из-за десенсибилизации ноцицептивных сенсорных нервных окончаний, что теоретически может увеличить риск развития язвенных поражений и диабетической стопы.

Местное применение лидокаина (пластырь)

Применение пластыря с 5 % содержанием лидокаина (Lidoderm), обладающего локальным периферическим анальгезирующим эффектом, приводило к уменьшению болевой симптоматики и тактильной аллодинии при минимальном риске системных нежелательных влияний и лекарственного взаимодействия у больных с постгерпетической невралгией [53]. В настоящее время проводятся контролируемые клинические исследования эффективности препарата у больных с ДССП.

Ботулотоксин типа А

Недавние экспериментальные данные позволяют предполагать, что ботулотоксин типа А (БТА) может не только ингибировать выброс ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, но также модулировать его активность и, таким образом, снижать интенсивность нейропатической боли. В проведенном пилотном исследовании было показано, что 12 однократных внутрикожных инъекций БТА приводят к уменьшению диабетической нейропатической боли на период более 4–12 нед, а также временно улучшают качество сна [54]. Необходимо проведение крупномасштабных исследований для подтверждения этих данных.

Опиоиды

Действие трамадола основано на непосредственном влиянии через опиоидные рецепторы и косвенном че-

рез моноаминергические рецепторные системы. Поскольку развитие толерантности и зависимости при долгосрочном применении препарата происходит довольно редко, а склонность к злоупотреблению данным лекарственным средством невелика, его можно считать альтернативой сильнодействующим опиоидам при лечении нейропатической боли [55]. Одним из возможных механизмов анальгетического эффекта трамадола считают гиперполяризацию постсинаптических нейронов через постсинаптические опиоидные рецепторы. В качестве альтернативы обсуждают снижение центральной гипервозбудимости вследствие моноаминергического или сочетания моноаминергического и опиоидного эффектов препарата.

Высоко интенсивные боли требуют назначения сильнодействующих опиоидов, таких как оксикадон. Несмотря на имеющиеся данные об успешном применении комбинированной терапии, ее следует использовать лишь при недостаточной эффективности монотерапии. В ряде дополнительных исследований продемонстрированы значительное уменьшение болевой симптоматики и улучшение качества жизни после лечения с применением систем, обеспечивающих контролируемое высвобождение оксикадона в качестве чистого селективного μ -агониста у пациентов с болевой формой ДССП и недостаточной анальгезией на фоне стандартного лечения антидепрессантами и антиконвульсантами [56, 57]. Нежелательные явления были прогнозируемо частыми и типичными для опиоидов. В перекрестном исследовании проведена оценка максимально переносимых доз при комбинированной терапии габапентином и морфином по сравнению с монотерапией каждым из лекарственных средств. При комбинированном применении данный показатель был значительно ниже, а эффективность анальгезии выше, чем при монотерапии, что позволяет предположить дополнительные взаимодействия между этими двумя препаратами [57]. На основании результатов данных исследований предложено внести опиоиды в перечень лекарственных средств, разрешенных для лечения болевой формы ДССП при условии осторожного выбора пациентов с рефрактерным течением заболевания на фоне стандартной терапии, а также обеспечения регулярного контроля, адекватного титрования дозы и своевременной коррекции возможных трудностей, характерных для лечения опиоидами (склонность к неправильному употреблению обезболивающих препаратов, привыкание, опиоидиндуцированная гипералгезия). В последних рекомендациях по лечению болевой формы ДССП подчеркивается важность наличия клинического опыта при оценке степени риска и ведении таких больных с целью максимально безопасного и эффективного назначения данной группы лекарственных средств [58]. Использование агонистов опиоидных рецепторов для лечения болевой формы ДССП возможно исключительно у па-

циентов с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью препаратов первой линии.

Тапентадол — новейший анальгетик центрального типа с двойным механизмом действия. Препарат является агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. В настоящее время проводится III фаза плацебоконтролируемых клинических испытаний с рандомизированной отменной тапентодола, призванных оценить эффективность и безопасность пролонгированной формы препарата при лечении болевой формы диабетической ДССП. Пациенты, у которых к концу открытой фазы титрования препарата (3 нед) было отмечено снижение интенсивности болевого синдрома не менее чем на 1 балл, были затем случайным образом разделены на 2 группы.

В 1-й группе больные в течение 12 нед получали плацебо, а пациенты 2-й группы — оптимальную дозу препарата. По сравнению с плацебо тапентадол пролонгированного действия (ER) в дозе 100–250 мг обладал хорошей переносимостью и достоверно отличался в отношении поддержания достигнутого анальгетического эффекта. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования для подтверждения этих данных.

Анальгетическая монотерапия при болевой форме диабетической ДССП эффективна примерно в 50 % случаев. В связи с этим больным с недостаточным ответом на лечение или с плохой переносимостью высоких доз препарата из-за побочных проявлений показано проведение комбинированной терапии. В ходе недавнего исследования было показано, что комбинация нортриптилина и габапентина в максимально переносимой дозе была более эффективна по сравнению с монотерапией данными препаратами, несмотря на более низкую максимальную переносимую дозу в первом случае [59]. К адекватным анальгетическим комбинациям препаратов относят сочетание антидепрессантов с антиконвульсантами, а также препаратов каждой из этих групп с опиоидами. В некоторых случаях может потребоваться тройная комбинация перечисленных классов лекарственных средств.

С учетом вышеприведенных данных необходимо отметить, что несмотря на введение в клиническую практику в последнее время нескольких новых анальгетических препаратов, медикаментозное лечение хронической болевой ДН остается серьезной проблемой. По-прежнему главным вопросом при выборе терапии является индивидуальная переносимость. Контролируемые исследования по изучению продолжительного анальгетического эффекта путем прямого сравнения эффективности отдельных препаратов не предоставили достаточной информации, и только в отдельных испытаниях использовались схемы комбинированной терапии. Тем не менее важно отметить, что применение последних или добавление нового

лекарственного средства к уже проводимому лечению может способствовать повышению эффективности анальгезии.

Нефармакологическое лечение болевой формы нейропатии

Учитывая неудовлетворенность возможностями медикаментозной терапии при болевой форме ДН, не следует забывать о нефармакологических методах лечения. Наряду с созданием новых фармакологических препаратов немаловажное значение имеет и разработка эффективных нелекарственных подходов к лечению. В недавнем системном обзоре оценивали данные достоверных клинических исследований и метаанализа в отношении дополнительных и альтернативных методов лечения, используемых при нейропатической и невралгической боли. В настоящее время опубликованы сведения в отношении следующих дополнительных и альтернативных методов лечения: иглоукалывание, электростимуляция, растительные лекарственные средства, магниты, пищевые добавки, гештальт-терапия и другие методы с использованием духовных практик. На их основании можно сделать вывод о том, что эффективность большинства методик нетрадиционной и альтернативной медицины, применяемых для облегчения нейропатической или невралгической боли, недостаточно убедительна. В отношении использования экстракта гашиша, магнитотерапии, карнитина и электростимуляции данные могут быть расценены как обнадеживающие, что оправдывает проведение дальнейших исследований [60].

Психологическая помощь

Не следует недооценивать психологический компонент боли. Необходимо объяснить пациенту, что даже сильная боль может стихнуть. Это особенно важно при плохо контролируемом течении острой болевой нейропатией или в тех случаях, когда интенсивная инсулинотерапия приводит к нарастанию болевых проявлений. Таким образом, эмпатический подход, направленный на демонстрацию беспокойства и тревоги за состояние пациентов с нейропатической болью, важен для их успешного ведения [61].

Способы прямого физического воздействия

Артериовенозное шунтирование может приводить к повышению температуры пораженной стопы. Погружение ноги в холодную воду уменьшает поток крови через шунт и может снижать болевые ощущения. С целью уменьшения аллодинии можно рекомендовать ношение шелковой пижамы, а также использование ортопедических кроватей. Пациентам, которые описывают болевые симптомы, как «ощущение ходьбы по гальке», будет полезно ношение удобной ортопедической обуви [61].

Пожилые пациенты с СД 2-го типа часто страдают вследствие выраженных нарушений осанки и походки,

а также повышенного риска падений. У больных СД 2-го типа в возрасте 50–75 лет после 6-недельной программы постуральных тренировок наблюдались значительное нарастание силы в нижних конечностях, увеличение скорости реакции, уменьшение неустойчивости и, следовательно, уменьшение риска падений [62].

Акупунктура

В 10-недельном неконтролируемом исследовании пациентам с СД, получавшим стандартную анальгетическую терапию, были проведены 6 курсов традиционной китайской акупунктуры, после которой 77 % из них отметили выраженное уменьшение интенсивности боли. Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных эффектов. Во время последующих 18–52 нед 67 % больных смогли полностью отказаться или значительно сократить анальгетическую терапию, и только в 24 % случаях потребовалось продолжение лечения иглоукалыванием [63]. Для подтверждения полученных данных необходимо проведение контролируемого исследования с использованием иглы-плацебо.

Электростимуляция

Чрескожная электростимуляция нерва (TENS) влияет на афферентную нейрональную трансмиссию и скорость проведения, повышает порог ноцицептивного флексорного рефлекса и изменяет соматосенсорные вызванные потенциалы. В ходе 4-недельного исследования пациентам проводили TENS на область нижних конечностей ежедневно в течение 30 мин. Уменьшение боли отмечено у 83 % больных по сравнению с 38 % в группе симуляции лечения. У больных с незначительным ответом на терапию amitriптилином, получавших лечение TENS в течение 12 нед, уменьшение болевой симптоматики было более значительным по сравнению с пациентами в группе симуляции лечения. Таким образом, для более эффективной анальгезии TENS можно использовать в качестве дополнительной методики в комбинации с медикаментозным лечением [64].

В рандомизированном контролируемом исследовании метод среднечастотной наружной стимуляции мышц (MFEMS) показал лучший эффект в отношении нейропатических симптомов по сравнению с TENS после 1 нед лечения [65]. Долгосрочные контролируемые исследования эффективности данного метода не проводились. После 10 сеансов частотно-модулированной электромагнитной стимуляции нерва (FREMS), применявшейся на протяжении более 3 нед, отмечалось значительное снижение болевых ощущений по сравнению с плацебо-стимуляцией [66]. В настоящее время

продолжаются крупномасштабные мультицентровые исследования данной методики.

При болевой ДН, устойчивой к медикаментозному лечению, электростимуляция спинного мозга (ESCS) электродами, имплантированными между Th9 и Th11 сегментами спинного мозга, приводила к уменьшению боли более чем на 50 % у 8 из 10 пациентов. Кроме того, отмечено значительное увеличение устойчивости к нагрузкам. При применении ESCS наблюдались следующие осложнения: 2 случая поверхностной раневой инфекции, 2 случая миграции электрода и «позднее исчезновение эффекта» у 1 пациента спустя 4 мес при хорошем первоначальном результате [67]. Этот инвазивный метод лечения следует рассматривать как резервный (показан только для пациентов, не отвечающих на медикаментозное лечение).

Хирургическая декомпрессия

В качестве альтернативного метода лечения пациентов с симптоматической ДССП была предложена хирургическая декомпрессия нерва в месте анатомического сужения. Предполагалось, что декомпрессия периферического нерва станет методом лечения пациентов с нейропатией, имеющих доказанную компрессию в месте уточненного анатомического сужения [68]. Однако ни одно исследование данной методики, по данным обзора Кокрановского регистра, не было рандомизировано и ни в одном из них не указаны критерии диагностики ДССП. Кроме признака Тинеля, для диагностики компрессионных нейропатий не использовано никаких других клинических или электромиографических критериев, доказывающих наличие компрессионной нейропатии [69]. На основании доступных современных данных эффективность данного альтернативного лечения следует считать недоказанной (уровень U). Для оценки значимости данного метода необходимы проспективные рандомизированные контролируемые исследования с использованием стандартных способов диагностики и оценки полученных результатов [70].

Конфликт интересов

Автор получил гонорары за чтение лекций и консультативную деятельность от Meda, Lilly, Pfizer, Grunenthal, UCB, Nycomed, Eisai, NovoNordisk, Worwag, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Mundipharma.

Примечание

Часть данного обзора была ранее опубликована: Ziegler D. Painful diabetic neuropathy. Advantage of novel drugs over old drugs? Diabetes Care 2009; V. 32 Suppl 2: S. 414–419.

ЛИТЕРАТУРА

1. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988;11:592–7.
2. Thomas P.K. Metabolic neuropathy. *J Roy CollPhysLond* 1973;7:154.
3. Sima A.A.F., Thomas P.K., Ishii D., Vinik A. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 1997;40:B74–7.
4. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds.). *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart / New York: Thieme, 2003;64–82.
5. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *DiabetesCare* 2010;33:2285–93.
6. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31:464–9.
7. Resnick H.E., Vinik A.I., Schwartz A.V. et al. Independent effects of peripheral nerve dysfunction on lower-extremity physical function in old age. The women's health and aging study. *Diabetes Care* 2000;23:1642–7.
8. Resnick H.E., Stansberry K.B., Harris T.B., Tirivedi M., Smith K., Morgan P., Vinik A.I. Diabetes, peripheral neuropathy, and old age disability. *Muscle Nerve* 2002;25:43–50.
9. Strotmeyer E.S., de Rekeneire N., Schwartz A.V. et al. The relationship of reduced peripheral nerve function and diabetes with physical performance in older white and black adults: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. *DiabetesCare* 2008;31:1767–72.
10. Strotmeyer E.S., de Rekeneire N., Schwartz A.V. et al. Health ABC study. Sensory and motor peripheral nerve function and lower — extremity quadriceps strength: the health, aging and body composition study. *J Am GeriatrSoc* 2009;57:2004–10.
11. Resnick H.E., Vinik A.I., Heimovitz H.K., Brancati F.L., Guralnik J.M. Age 85+ years accelerates large-fiber peripheral nerve dysfunction and diabetes contributes even in the oldest-old: the women's health and aging study. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2001;56:M25–31.
12. Forsblom C.M., Sane T., Groop P.H. et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998;4:1253–62.
13. Coppini D.V., Bowtell P.A., Weng C., Young P.J., Sonksen P.H. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients — a survival analysis using an accelerated failure time model. *J ClinEpidemiol* 2000;53:519–23.
14. Abbott C.A., Vileikyte L., Williamson S., Carrington A.L., Boulton A.J.M. Multi-center study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998;21:1071–5.
15. Young L.H., Wackers F.J., Chyun D.A. et al. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–55.
16. Calles-Escandon J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G. et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:721–7.
17. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res ClinPract* 2000;47:123–8.
18. Daousi C., Benbow S.J., Woodward A., MacFarlane I.A. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med* 2006;23:1021–4.
19. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518–22.
20. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, pre-diabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *PainMed* 2009;10:393–400.
21. Ziegler D., Rathmann W., Meisinger C., Dickhaus T., Mielck A. KORA Study Group. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA myocardial infarction registry. *Eur J Pain* 2009;31:464–9.
22. Boulton A.J.M., Scarpello J.H.B., Armstrong W.D., Ward J.D. The natural history of painful diabetic neuropathy — a 4-year study. *Postgrad Med J* 1983;59:556–9.
23. Young R.J., Ewing D.J., Clarke B.F. Chronic and remitting painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11:34–40.
24. Benbow S.J., Chan A.W., Bowsher D., MacFarlane I.A., Williams G. A prospective study of painful symptoms, small-fibre function and peripheral vascular disease in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1993;11:17–21.
25. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:36–45.
26. Cameron N.E., Cotter M.A. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets* 2008;9:60–7.
27. Paisley A.N., Abbott C.A., van Schie C.H., Boulton A.J. A comparison of the neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med* 2002;19:400–5.
28. Ziegler D., Siekierka-Kleiser E., Meyer B., Schweers M. Validation of a novel screening device (NeuroQuick) for quantitative assessment of small nerve fiber dysfunction as an early feature of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1169–74.
29. Viswanathan V., Snehalatha C., Seena R., Ramachandran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J* 2002;78:541–2.
30. Martina I.S., van Koningsveld R., Schmitz P.I., van der Meche F.G., van Doorn P.A. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1998;65:743–7.
31. Papanas N., Papatheodorou K., Christakidis D. et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *ExpClinEndocrinol Diabetes* 2005;113:195–8.
32. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K., Brown M.B., Canal N., Greene D.A. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281–9.
33. Young M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F., Williams D.R.R., Sonksen P.H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150–4.
34. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al.

- European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17:903–12.
31. Lauria G., Bakkens M., Schmitz C. et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J PeripherNervSyst* 2010;15:202–7.
32. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630–5.
33. Bennett M.I., Attal N., Backonja M.M. et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.
34. Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 2007;56:2148–54.
35. Tavakoli M., Quattrini C., Abbott C. et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:1792–7.
36. Zhivov A., Blum M., Guthoff R., Stachs O. Real-time mapping of the subepithelial nerve plexus by in vivo confocal laser scanning microscopy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1133–5.
37. Edelsberg J., Oster G. Summary measures of number needed to treat: how much clinical guidance do they provide in neuropathic pain? *Eur J Pain* 2009;13:11–6.
38. Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573–81.
39. Kajdasz D.K., Iyengar S., Desai S. et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *ClinTher* 2007;29:2536–46.
40. Ziegler D., Pritchett Y.L., Wang F. et al. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007;30: 664–9.
41. Gaynor P., McCarberg B., Zheng W., Shoemaker S., Duenas H. Weight change with long-term duloxetine use in chronic painful conditions: an analysis of 16 clinical studies. *Int J ClinPract* 2011;65:341–9.
- Hardy T., Sachson R., Shen S., Armbruster M., Boulton A.J.M. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007;30:21 6.
- Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a doubleblind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697–706.
42. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:1831–6.
43. Landefeld C.S., Steinman M.A. The Neurontin legacy--marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med* 2009;360:103–6.
44. Freeman R., Durso-Decruz E., Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31:1448–54.
45. Mason L., Moore R.A., Derry S., Edwards J.E., McQuay H.J. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328:991–5.
46. Backonja M., Wallace M.S., Blonsky E.R. et al. NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7:1106Efficacy and safety of lacosamide 12.
47. Davies P.S., Galer B.S. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004;64:937Efficacy and safety of lacosamide 47.
48. Yuan R.Y., Sheu J.J., Yu J.M. et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473–8.
49. Harati Y., Gooch C., Swenson M. et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842–6.
50. Watson C.P., Moulin D., Watt-Watson J., Gordon A., Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105: [96] 71–8.
51. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., Holden R.R., Weaver D.F., Houlden R.L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 31:1324–34.
52. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo ClinProc* 2010; 85(Suppl 3):S3–14.
53. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., Holden R.R., Jackson A.C., Houlden R.L. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252–61.
54. Pittler M.H., Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain* 2008; 24:731–3.
55. Tesfaye S. Painful diabetic neuropathy. Aetiology and nonpharmacological treatment. In: Veves A (Ed.) Clinical management of diabetic neuropathy. Totowa/New jersey: Humana Press 1998;369–86.
56. Morrison S., Colberg S.R., Mariano M., Parson H.K., Vinik A.I. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:748–50.
57. Abuaisha B.B., Costanzi J.B., Boulton A.J.M. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res ClinPract* 1998;39:115–21.
58. Kumar D., Alvaro M.S., Julka I.S., Marshall H.J. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1998;21:1322–5.
59. Reichstein L., Labrenz S., Ziegler D., Martin S. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia* 2005;48:824–8.
60. Bosi E., Conti M., Vermigli C. et al. Effectiveness of frequency — modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005;48:817–23.
61. Tesfaye S., Watt J., Benbow S.J., Pang K.A., Miles J., MacFarlane I.A. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996;348:1696–701.
62. Dellon A.L. The Dellon approach to neurolysis in the neuropathy patient with chronic nerve compression, *HandchirMikrochirPlastChir* 2008;40:1–10.
63. Chaudhry V., Russell J., Belzberg A. Decompressive surgery of lower limbs for symmetrical diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(3): CD006152.
64. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, Chaudhry V., Stevens J.C., Kincaid J., So Y.T. Practice Advisory: utility of surgical decompression for treatment of diabetic neuropathy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:1805–8.

Дисферлинопатии: проблема за пределами дистальных миопатий*

J. Andoni Urtizberea

Госпиталь Марэн Андэ

Контакты: andoni.urtizberea@hnd.aphp.fr

Перевод: М.О. Ковальчук

*Дисферлинопатии представляют собой фенотипически гетерогенную группу нервно-мышечных заболеваний. Впервые они были описаны японским автором Миоши как дистальная форма мышечной дистрофии. С тех пор их клинический спектр постоянно расширяется и включает как проксимальную форму (LGMD 2B), так и практически асимптомные случаи, диагностируемые лишь по гиперкреатинфосфокиназемии. Клинический осмотр, мышечная визуализация и иммуногистохимический анализ (включая Western Blot) — необходимые исследования, предваряющие молекулярную диагностику мутантного гена *DYSF*. Для дисферлинопатий не характерна корреляция генотип–фенотип, в связи с чем спектр обнаруживаемых мутаций крайне велик, а определение характера течения заболевания затруднительно, хотя в целом развитие болезни достаточно медленное. Патофизиология дисферлинопатий становится более понятной после объяснения двух феноменов: дисфункции системы репарации мембраны, в которой дисферлин играет важную роль, и чрезмерного воспалительного ответа с участием факторов комплемента и иммунокомпетентных клеток. Исследование этих двух вопросов позволит в будущем разработать соответствующие лечебные подходы.*

Ключевые слова: дисферлинопатии, дисферлин, миопатия Миоши, дистальная миопатия, дистальная миопатия с первичным поражением переднего ложа голени, LGMD 2B, мышечная дистрофия, мембранная репарация, минидисферлин

Дисферлин относится к мембранным белкам, его основной функцией является участие в репарации мышечной мембраны. Он является объектом изучения как с фундаментальных, так и с терапевтических позиций. Сегодня понятие «дисферлинопатия» (ДП) объединяет как минимум 4 клинических фенотипа: дистальная миопатия Миоши, аутосомно-рецессивная мышечная дистрофия типа 2B, дистальная миопатия переднего ложа голени (DMAT) и так называемые проксимально-дистальные формы. К этой категории болезней также приближаются некоторые формы гиперкреатинфосфокиназемии (гиперКФКемии) и псевдометаболические синдромы. ДП чаще выявляются во взрослой популяции и характеризуются дефицитом дисферлина разной степени.

История вопроса

Впервые ДП была описана японским исследователем Миоши в 60-х годах XX столетия, хотя сам термин вошел в литературу значительно позже — в 1998 г. Первые публикации были на японском языке, и для широкой научной общественности они оставались неизвестными [1]. В последующем были систематизированы случаи дистальной формы мышечной дистрофии в семьях, проживающих вблизи Внутреннего Японского моря [2]. Главной клинической особенностью данной мышечной дистрофии был дистальный

характер поражения мышц ног. Европейские и североамериканские исследователи описали схожие случаи, что указывало на повсеместную распространенность данной «новой» формы миопатии. Аутосомный тип наследования, относительно поздний дебют, избирательность поражаемых мышц ног, значимое повышение креатинфосфокиназы (КФК), отчетливые дистрофические и воспалительные проявления в мышцах — все перечисленные симптомы были выбраны в качестве диагностических критериев, что позволило дифференцировать данную форму от прочих дистальных миопатий, описанных Веландером, Нонака, Маркесбери и Григгсом, а позднее и Уддом.

В 1990-е годы многие исследователи занимались поиском гена, ответственного за миопатию Миоши. Для начала совместные исследования позволили локализовать ген данной миопатии на хромосоме 2p в том же локусе, что и ген аутосомно-рецессивной мышечной дистрофии (LGMD 2B) [3].

В 1998 г. после ожесточенного соперничества между группами Роберта Брауна в Бостоне и Кейт Башби в Ньюкасле при активном участии французских исследователей независимо друг от друга обе конкурирующие группы клонировали ген *DYSF* [3, 4]. Необходимо отметить, что французский пациент — носитель гомозиготной stop-мутации гена *DYSF* наблюдался Мишелем Фардо в Институте миологии в Париже. Этот

*Печатается с разрешения автора. Оригинальная статья «Les dysferlinopathies: au-delà des myopathies distales» опубликована в журнале «Les cahiers de myologie», 2011, № 4.

случай стал поворотным моментом для доказательства участия данного гена в развитии миопатии Миоши.

Оказалось, что ген *DYSF* кодирует ранее неизвестный мышечный протеин дисферлин, который получил свое название от белка ферлина, обнаруженного у круглого червя *C. elegans* и участвующего в процессе оплодотворения и репродукции, кодируемом геном *FER-1*.

Применение Луизой Андерсон полуколичественных методик, в том числе Western Blotting, в изучении дисферлина и большая доступность просмотра гена *DYSF* позволили позже продемонстрировать расширяющийся клинический спектр ДП.

Помимо миопатии Миоши и аутосомно-рецессивной мышечной дистрофии типа 2В, мутации были также обнаружены и в «переходных» формах — так называемых проксимально-дистальных, дистальной миопатии переднего ложа (DMAT) [5] и при некоторых формах гиперКФКемии [6].

В связи с упрощением диагностики стало очевидно, что распространенность ДП значительно выше, чем предполагалось ранее. Среди них миопатия Миоши — наиболее часто встречаемая форма дистальной миопатии. Из-за отсутствия всеобщего национального регистра пока невозможно определить точное число пациентов с ДП. Тем не менее база данных по мутациям UMD-DYSF, созданная в Марселе совместно с североамериканской ассоциацией больных Jain Foundation, содержит как минимум данные о 150 пациентах во Франции и о 600 — во всем мире. ДП больше распространены в странах, для которых традиционны близкородственные браки, такие как Магриб, страны Ближнего Востока (например, Иран) и полуострова Индостан, в которых ДП могут составлять до 30% аутосомно-рецессивных случаев мышечной дистрофии взрослых. Распределение ДП на отдельные формы в зависимости от симптоматики варьирует по данным разных исследований: тем не менее дистальная миопатия типа Миоши и аутосомно-рецессивная мышечная дистрофия типа 2В по-прежнему составляют подавляющее большинство — от 80 до 90% случаев.

Разнообразие клинической картины

В большинстве случаев основными клиническими признаками ДП являются прогрессирующая мышечная слабость и крайне избирательная мышечная атрофия. Чаще всего заболевание отчетливо проявляется и начинает прогрессировать после 20 лет, принимая разные фенотипические формы [7].

Дистальная миопатия Миоши — наиболее типичная и распространенная форма ДП. Большинство пациентов жалуются на прогрессирующее нарушение походки, возникшее в подростковом возрасте, реже в более ранние годы. В редких случаях болезнь проявляется после 40 лет. Доминирует поражение голени и стоп. Характерные жалобы в дебюте болезни заключаются в трудности при вставании на пальцы, слабости при

ходьбе на носках. На начальной стадии симптоматика часто может касаться только одной конечности. Достаточно быстро икроножные мышцы уменьшаются в объеме и теряют привычные очертания, в конечном итоге они атрофируются (рис. 1). Нарастающие сложности при вставании на носки приводят к тому, что пациенты начинают активно стаптывать каблук, что приводит, по образному выражению Монги Бен Хамида (Институт Рабата в Тунисе), к развитию «симптома домашних туфель или тапочек».

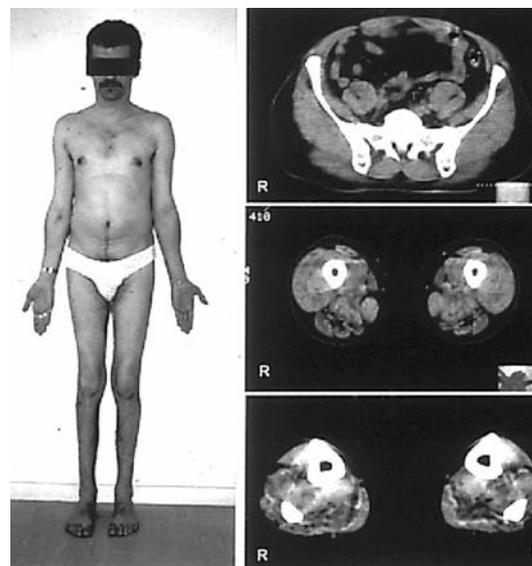


Рис. 1. Внешний вид пациента с дистальной миопатией Миоши и результаты МРТ-исследования скелетных мышц тазового пояса и бедер

Иногда пациент обеспокоен снижением объема обеих икроножных мышц, развившимся в течение нескольких дней или недель. Особенно это характерно для лиц с хорошей спортивной подготовкой, что на удивление широко распространено среди больных миопатией Миоши. В некоторых случаях обнаруживается ложная псевдофлебическая картина в виде болевого синдрома, отека в области икроножных мышц и локальных воспалительных изменений [8].

На начальных стадиях изменений со стороны других мышц, как правило, не выявляется. Сгибатели и разгибатели пальцев стоп долго остаются интактными. В ходе заболевания в патологический процесс могут вовлекаться мышцы задней поверхности бедра и в меньшей степени ягодиц, а также мышцы запястий и пальцев. При этом мышцы, фиксирующие лопатку, не страдают, что определяет отсутствие симптома «крыловидной лопатки». Несмотря на умеренный дефицит функции мышц сгибателей плеча, в области короткой головки атрофированной двуглавой мышцы плеча формируется специфический и непостоянный феномен, проявляющийся только при сгибании и названный Мишелем Фардо «симптом шарика» (рис. 2), причина развития которого до сих пор остается неизвестной [9].

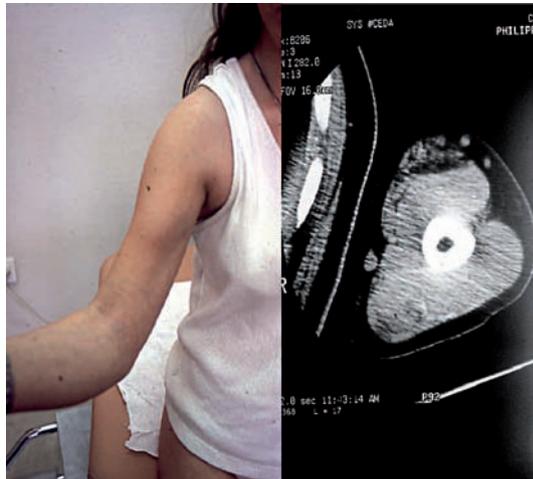


Рис. 2. Фото плеча и МРТ-снимок плечевых мышц. NB! «Шарик», образуемый бицепсом плеча, и его избирательное поражение, видимое при МРТ-исследовании

Аутосомно-рецессивная мышечная дистрофия типа 2В (LGMD 2В) гораздо более редкая форма ДП, при которой преобладают изменения мышц преимущественно тазового поясов. Возраст манифестации заболевания более вариабелен, чем при миопатии Миоши. В дебюте жалобы достаточно стереотипны: неловкость при ходьбе или подъеме по лестнице, иногда падения. Боль в мышцах встречается еще реже. Возможно сочетание дистального поражения с вовлечением мышц тазового пояса. На развернутой стадии симптоматика схожа с проксимально-дистальной формой. В некоторых больших семьях многими авторами отмечено сочетание клинической картины типа Миоши и LGMD 2В [10, 11], порой даже среди двоюродных братьев и сестер [12].

Дистальная миопатия с первичным поражением передней группы мышц голени. В 2001 г. Изабель Илла описала довольно редкий вариант ДП с первичным поражением передней группы мышц голени. Сегодня эта форма известна под названием DMAT (англ. *distal myopathy with anterior tibialis onset* — дистальная миопатия с первичным поражением передней группы мышц голени) или DACM (англ. *distal anterior compartment myopathy* — дистальная миопатия передней группы мышц голени). Моторный дефицит проявляется в первую очередь свисающей стопой и степпажем [5]. По мере развития болезни изменения мышц распространяются и на заднюю группу голени. При этой форме пациентов сначала ошибочно квалифицируют как больных с болезнью Шарко—Мари—Тута или дистальной миопатией типа Нонака. Миопатия Миоши и DMAT могут сосуществовать в одной семье. Так, одному из членов каталанской семьи первый диагноз (миопатия Миоши) был поставлен в Париже, а другому в Барселоне подтвержден РМАТ.

Проксимально-дистальные формы — это формы, при которых сочетаются 2 выше описанных фенотипа — дистальный и проксимальный. Подобная комби-

нированная анатомическая топография становится очевидной по мере прогрессирования болезни. Эта форма особенно трудна для диагностики и нередко приводит к постановке ошибочных диагнозов.

Другие клинические формы. Относительное упрощение изучения дисферлина на мышечных срезах или методом Western Blotting позволило выявить дефицит дисферлина в различных случаях (рис. 3). Так, некоторые изолированные гиперКФКемии, выявленные при рутинном биохимическом анализе крови, связаны с мутацией гена *DYSF*. Схожая ситуация наблюдается при определенных формах, называемых псевдометаболическими миопатиями, при которых ведущим симптомом является непереносимость нагрузок. Также это

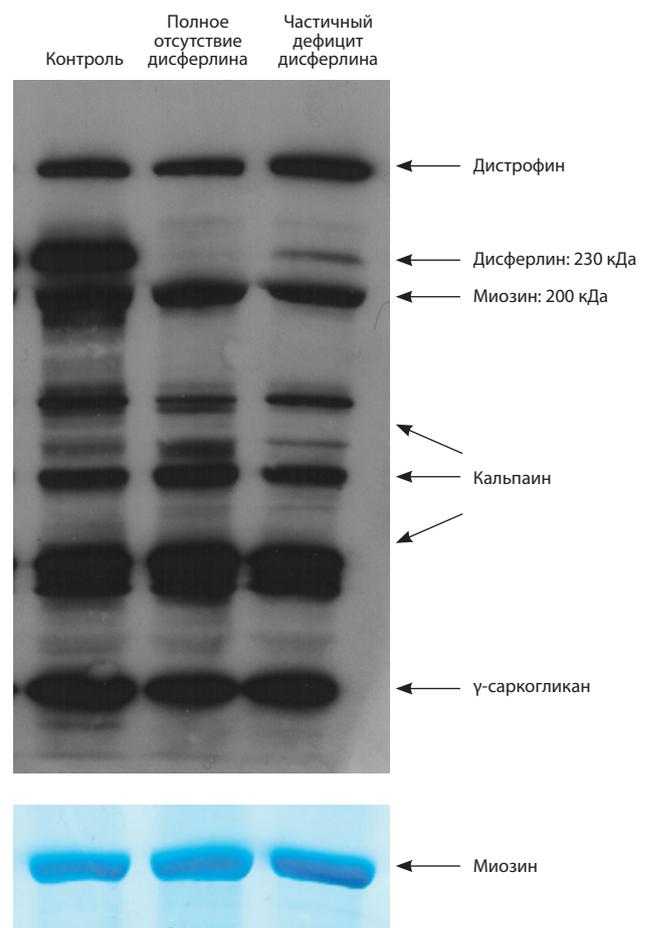


Рис. 3. Western-blot multiplex биоптата мышцы

актуально для некоторых, крайне специфических гетерозиготных случаев, при которых симптоматика развивается особенно медленно в виде крампи, миалгий и значительно реже — очевидного мышечного дефицита. Наконец, имеются 2 полярных по времени развития варианта: ДП у очень маленьких детей и ДП у людей старческого возраста. Эксклюзивным остается случай врожденной формы, описанной группой исследователей из Госпиталя Сан Пау в Барселоне [13].

Вместе с тем имеется наблюдение брата и сестры с ранней гипотонией и умеренной задержкой двигательных навыков. Дети начали ходить в среднем в возрасте 19 мес. Удивительно, что у пациентов уровень КФК оставался нормальным до 3-летнего возраста. Генетическое исследование обнаружило гомозиготную stop-мутацию.

Jain Foundation — некоммерческая ассоциация с главным офисом в штате Вашингтон, США, основана американской семьей с индейскими корнями, страдающей миопатией Миоши. Ассоциация стимулирует и финансирует фундаментальные исследования и поиски терапии в области ДП и также ежегодно проводит специализированный конгресс по ДП в США. Создан интернет-сайт www.jain-foundation.org, содержащий множество полезной информации, Jain Foundation проводит электронную международную регистрацию больных с данной патологией. Ассоциация активно участвует в протоколе по клиническому исследованию, посвященному описанию хода развития ДП.

...И множество диагностических ошибок

ДП продолжают оставаться причиной многих диагностических ошибок. С одной стороны, потому, что симптоматика может быть обманчивой, с другой — из-за недостаточной осведомленности большинства врачей в области данной патологии. Это приводит к тому, что диагностический поиск для большинства пациентов растягивается на многие годы.

Примерно в 1/3 случаев воспалительные изменения в биоптате при данной форме миопатии приводили к ошибочному диагнозу полимиозита [6, 9]. Часто пациентам назначают терапию кортикостероидами и/или иммуносупрессорами, которая, естественно, является неэффективной. Отсутствие положительной реакции на лечение чаще всего и является основанием для пересмотра диагноза.

В более редких случаях, когда речь идет о мышечном дефиците в стопе (свисающая стопа), в первую очередь предполагают боковой амиотрофический склероз или болезнь Шарко—Мари—Тута. Мышечная биопсия, данные электромиографии (ЭМГ) и повышение КФК, к счастью, помогают быстро разрешить спорный вопрос.

Другие клинические проявления

С учетом преимущественно позднего развития первых симптомов (в среднем в 20 лет) риск ортопедических деформаций при ДП в целом низкий. Однако могут обнаруживаться, особенно у больных, использующих инвалидное кресло, костно-сухожильные ретракции лодыжек, коленей и/или бедер. Такие признаки, как деформации позвоночника (кифоз, сколиоз) или грудной клетки, не характерны для ДП. В отличие от других миопатий (дистрофинопатии,

мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса и др.), при которых изменения со стороны сердца почти обязательны, при ДП кардиомиопатии наблюдаются в исключительно редких случаях. Симон Спулер недавно описал кардиомиопатию у менее чем 10 больных, осмотренных в Германии, что не согласуется с результатами французских и северо-американских исследований [14]. Несмотря на все вышесказанное, всегда следует оценивать состояние сердечной деятельности в динамике. Патология со стороны легких также не характерна для ДП, особенно для миопатии Миоши, при которой локализация мышечного поражения слишком удалена от органов дыхания. В случаях аутосомно-рецессивной мышечной дистрофии типа 2В, приковывающей пациента к инвалидному креслу, может наблюдаться умеренное снижение жизненной емкости легких, не требующее вспомогательной респираторной поддержки.

В литературе, отражающей изучение ДП, не описаны такие осложнения, как нарушение глотания, изменение фонации, поражения центральной нервной системы или когнитивных расстройств. Эти симптомы считаются критериями исключения данной патологии.

Ключевое исследование — мышечная биопсия

Дополнительные обследования, назначаемые при первых подозрениях на имеющуюся мышечную патологию, часто обладают ориентировочной ценностью. В рамках дистальной миопатии значительное повышение КФК (в 50 раз больше нормы) — веское основание для исключения миопатии Миоши. ЭМГ-исследования оказываются мало информативными и практически не способствуют установлению диагноза. При ЭМГ обычно ожидается наличие миопатического паттерна, который не выявляется при выраженных дистально расположенных атрофиях. В сомнительных случаях ЭМГ-исследование помогает дифференцировать уровень поражения — мышечные волокна или периферические нервы (например, при наследственной сенсомоторной нейропатии).

В последнее время новые возможности нейровизуализации мышц сделали магнитно-резонансную томографию (МРТ) практически обязательным исследованием. МРТ позволяет анализировать топографию мышечных изменений и, следовательно, избирательность вовлечения тех или иных мышечных групп. При миопатии Миоши патология икроножных мышц слишком отчетливая, хотя и неспецифичная (см. рис. 1). Поражение может обнаруживаться за счет 2 составляющих задних групп мышц нижних конечностей: икроножных мышц и 2 близнецовых мышц таза (*mm. gemelli superior et inferior*). Через несколько лет прогрессирования заболевания тот же феномен обнаруживается в заднем ложе бедер, затем и в мышцах ягодиц. При других формах топография поражения меняется за счет передних мышц

голеней. Специфическая атрофия бицепса может быть объективизирована таким же способом.

Режимы STIR/Flair MPT позволяют оценить выраженность воспаления и его распространенность в клинически интактных областях [15].

Отсутствие широко экспрессируемого в циркулирующих моноцитах дисферлина может быть определено при помощи анализа образца крови методом Western Blotting. Это исследование, обладающее высокой диагностической информативностью, должно проводиться с особой тщательностью в соответствии с четким протоколом. Полученные образцы следует направлять в генетическую лабораторию не позже 48 ч от момента забора.

В подавляющем большинстве ключевым исследованием для постановки диагноза остается мышечная биопсия. Биоптат следует брать из одной из икроножных мышц в случае их умеренного поражения либо из дельтовидной или четырехглавой мышцы.

Мышца выглядит дистрофичной, с множеством некротизированных мышечных волокон при отсутствии очерченных вакуолей. Выявляются и признаки регенерации. Часто обнаруживаются воспалительные инфильтраты, состоящие в основном из скоплений макрофагов вокруг сосудов и в эндомизии. Экспрессию дисферлина изучают в мышечном срезе с помощью специфических антител (тип *Гамлет*). В большинстве случаев обнаруживают полное отсутствие дисферлина. Реже наблюдают сниженную или мозаичную активность. Рутинно, а также в сомнительных случаях с помощью методики Western Blotting подтверждают отсутствие дисферлина в мышечном биоптате более формальным образом (см. рис. 3). Тем не менее во Франции ее использует лишь ограниченное число лабораторий (Госпиталь Кошан в Париже, лаборатории в Марселе, в Лионе и Лиле).

Наконец, могут обнаруживаться отложения компонента. В отличие от воспалительных миопатий анти-HLA I класса отрицательны. Многие исследователи из США и Германии обнаружили также отложения амилоида, патогенетическое значение которого остается неясным [16, 17].

Поиск генетических мутаций

Диагностика ДП в конечном итоге основана на подтверждении дефицита дисферлина и обнаружении патологии гена *DYSF*.

Предположение о характере заболевания, основанное на выше перечисленных признаках (клиническая картина, отчетливая MPT-визуализируемая патология мышц, дефицит дисферлина в моноцитах и мышцах), позволяет провести анализ гена *DYSF*. Единственная генетическая лаборатория во Франции, владеющая данной методикой, — это госпиталь Тимон в Марселе. Учитывая большой размер гена и чрезвычайно широкое распространение генетических аномалий, при первом анализе нередко обнаруживают лишь 1 из

2 мутаций. В такой ситуации необходимо получить РНК-мессенджеры из биоптата, чтобы дополнить исследование.

Антитела Гамлет

Биохимик из Ньюкасла (Великобритания) Луиза Андерсон предложила назвать антитела, используемые для визуализации дисферлина, именем шекспировского героя, произнесшего знаменитую фразу: «Быть или не быть». От английского *To be or not to be* был образован научный термин «2B or not 2B».

Мутации гена *DYSF* характеризуются высокой (> 200) вариабельностью [18, 19]. Преимущественно идентифицируют точечные мутации и инсерции/делеции нескольких нуклеотидов, реже — делеции части гена. Существует несколько мутаций, называемых «основоположники», которые обнаруживают в сообществах с близкородственными браками у евреев в Израиле, в нескольких семьях региона Кастильон в Испании и в небольшой группе пациентов из Японии. В этих этнических и географически изолированных группах с кровосмешением нередко наблюдают появление ДП через несколько поколений, что подтверждает феномен псевдодоминирования.

В нескольких семьях в Израиле, в основном в подгруппах родом с Кавказа, были выявлены гетерозиготные лица. В таких случаях, как правило, отсутствуют симптомы болезни. Наряду с этим группа исследователей из Барселоны описала несколько случаев с непродолжительными мышечными болями, стойким умеренным повышением КФК и минимальным дефицитом дисферлина в моноцитах.

Дифференциальная диагностика и ложноположительный результат

Подтвердить диагноз ДП часто трудно, и обычно приходится рассматривать альтернативные диагнозы. Селективность мышечного поражения клинически может отсутствовать или быть менее заметной на развернутых стадиях болезни. В случаях, когда клиническая картина описывается как поясная миопатия, могут обсуждаться все другие формы мышечной дистрофии, включая LGMD 2B, при которой отсутствует явная селективность, за исключением возможного добавления дистального компонента. Кроме того, следует всегда иметь в виду вероятность фенотипического наложения при первичном дефиците кальпаина (LGMD 2A).

При Миоши-подобной картине, особенно в спорадических случаях, следует исключать иные причины дистальной миопатии. Для большинства из них (ZASP, титин, десмин, миотилин) сегодня существуют генетические маркеры, позволяющие их дифференцировать. Тип наследования, чаще всего нормальный уровень КФК и аномалии, обнаруженные в биоптате мышц (на-

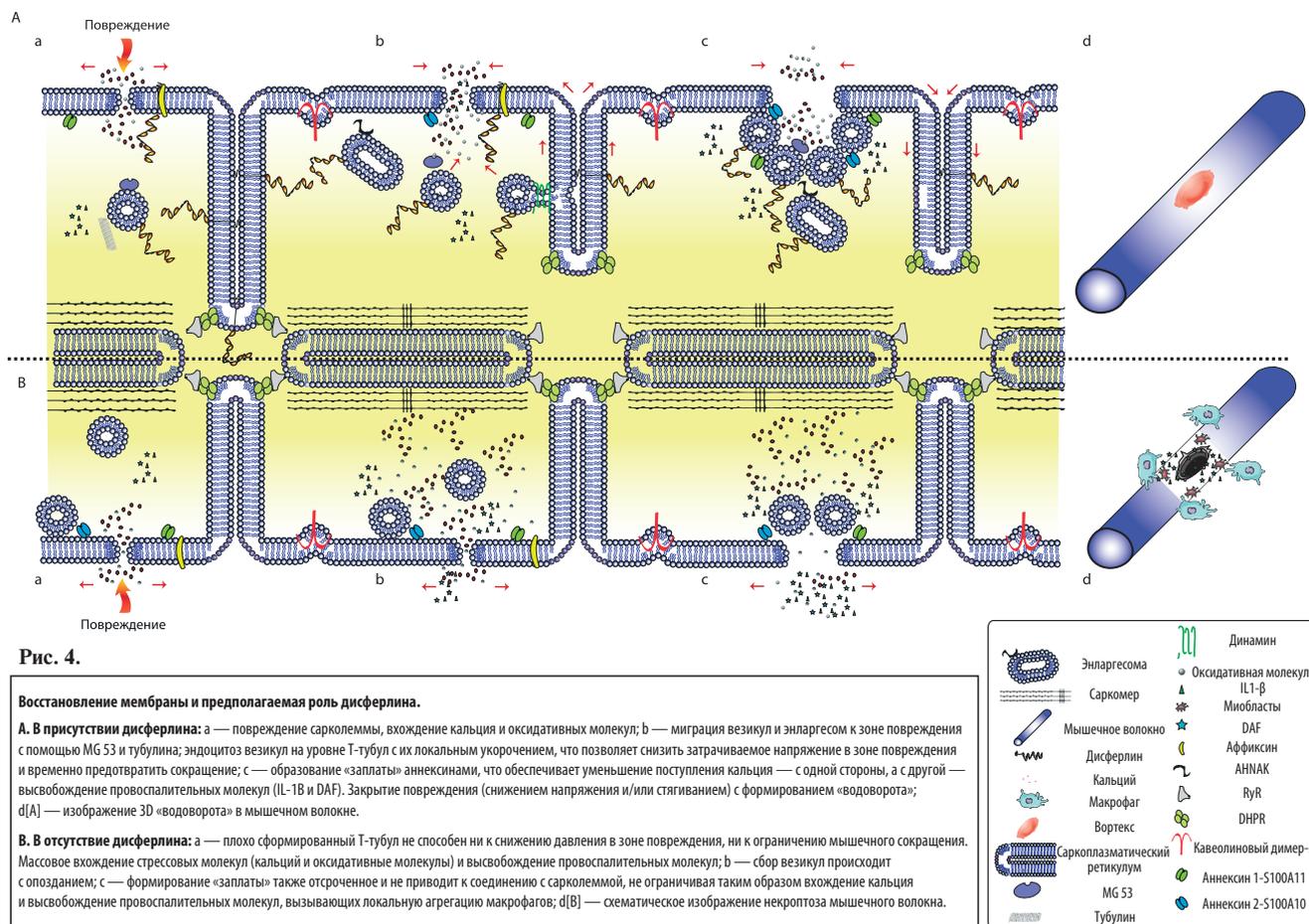


Рис. 4.

Восстановление мембраны и предполагаемая роль дисферлина.

А. В присутствии дисферлина: а — повреждение сарколеммы, вхождение кальция и оксидативных молекул; б — миграция везикул и энлагресом к зоне повреждения с помощью MG 53 и тубулина; эндоцитоз везикул на уровне Т-тубул с их локальным укорочением, что позволяет снизить затрачиваемое напряжение в зоне повреждения и временно предотвратить сокращение; с — образование «заплат» аннексинами, что обеспечивает уменьшение поступления кальция — с одной стороны, а с другой — высвобождение провоспалительных молекул (IL-1β и DAF). Закрытие повреждения (снижением напряжения и/или стягиванием) с формированием «водоворота»; d[A] — изображение 3D «водоворота» в мышечном волокне.

В. В отсутствие дисферлина: а — плохо сформированный Т-тубул не способен ни к снижению давления в зоне повреждения, ни к ограничению мышечного сокращения. Массовое вхождение стрессовых молекул (кальций и оксидативные молекулы) и высвобождение провоспалительных молекул; б — сбор везикул происходит с опозданием; с — формирование «заплат» также отсроченное и не приводит к соединению с сарколеммой, не ограничивая таким образом вхождение кальция и высвобождение провоспалительных молекул, вызывающих локальную агрегацию макрофагов; d[B] — схематическое изображение некроптоза мышечного волокна.

	Энлагрессома		Динамин
	Саркомер		Оксидативная молекула
	Мышечное волокно		IL-1-β
	Дисферлин		Миобласты
	Кальций		DAF
	Макрофаг		Аффиксин
	Вортекс		АННАК
	Саркоплазматический ретикулум		RyR
	MG 53		DHPR
	Тубулин		Кавеолиновый димер-3
			Аннексин 1-S100A11
			Аннексин 2-S100A10

личие или отсутствие очерченных вакуолей, отсутствие признаков воспаления) являются критериями отличия. Недавнее открытие мутаций в гене аноктамина 5 способно облегчить диагностику дистальной миопатии Миоши при отсутствии мутации *DYSF*, так как при дистальных миопатиях клинические и биологические фенотипы могут почти полностью совпадать.

Дифференциация с полимиозитом сегодня больше не актуальна. Иммуногистохимический анализ маркеров воспаления и мембранных белков, также как и Western blot-анализ, сегодня наиболее используемые методики в центрах нервно-мышечной патологии.

Более сложный вопрос — достоверная диагностика ДП при наличии незначительного уменьшения активности дисферлина в мышце, что может наблюдаться как при истинной ДП (с частичным дефицитом дисферлина), так и при других мышечных дистрофиях, например кальпаинопатиях (LGMD 2A) или кавеолинопатиях (LGMD 1C). Снижение уровня дисферлина в моноцитах должно насторожить исследователя.

Генетическое исследование не всегда позволяет выявить аномалии в гене *DYSF*, т. к. анализ последнего крайне сложен. При возникновении трудностей в ходе молекулярной диагностики полный скрининг гена аноктамина, несомненно, будет исключительно информативным.

Направленность исследований

Исследования ДП значительно ускорились с момента открытия в 1998 г. ответственного большого гена, который расположен на коротком плече 2-й хромосомы и состоит из 55 экзонов для кодирующей последовательности в 6,4 килобазы [7]. Мутации этого гена приводят к снижению или полному отсутствию продукции дисферлина, а также к нарушению его структуры. В 95% семейных и спорадических случаев биологически доказанной ДП ответственность несет ген *DYSF*.

Число мутаций практически равно числу выявленных пораженных лиц, что препятствует изучению корреляций генотип—фенотип. Ген *DYSF* кодирует дисферлин — белок большого размера (2080 аминокислот), содержащий 2 домена С2, взаимодействующих с кальцием. Дисферлин также связан с другими белками — кальпаином, кавеолином, аннексинами и АННАК (человеческий нуклеопротеин, ассоциированный с нейробластной дифференцировкой; синоним *десмиокин*). Будучи расположенным в непосредственной близости к сарколемме, а также находясь в цитоплазме рядом с Т-трубочками, в случае повреждения клетки или вследствие повышенного механического воздействия дисферлин участвует в процессах репарации сарколеммы (рис. 4) [20]. Предполагается его роль в мембранном переносе при эндо- или экзоцитозе.

Вариабельное течение болезни

Скорость развития и течение ДП крайне вариабельны, но в целом достаточно медленные. Классический возраст дебюта болезни — около 20 лет. Тем не менее имеются описания более ранней манифестации, в исключительных случаях — в детстве или, напротив, в более позднем возрасте — старше 60 лет. При миопатии Миоши изменение ходьбы и затруднение при вставании на пальцы в большинстве случаев постепенно прогрессирует, но другие группы мышц, как правило, вовлекаются в патологический процесс очень медленно. Могут затрагиваться передние и латеральные (малоберцовые) отделы голеней, а также мышцы бедер и таза, реже мышцы верхних конечностей. В исключительных случаях прогрессирование заболевания приводит к инвалидизации и использованию инвалидного кресла. При аутосомно-рецессивной мышечной дистрофии типа 2В (LGMD 2В) процесс распространяется на икроножные мышцы, приводя к клинической картине, называемой проксимально-дистальной миопатией. В среднем через 15 лет прогрессирования заболевания существует риск утраты самостоятельной ходьбы.

Более гипотетична теория его воздействия при растворении мембран миобластов. Данная гипотеза была выдвинута по аналогии с другими белками семейства ферлинов.

Доступно множество спонтанных или трансгенных моделей ДП, в частности у летучих мышей. Естественные модели *A/J* и *SJL/J* схожи с человеческим вариантом заболевания. Трансгенные летучие мыши были выведены для инактивации гена *DYSF*. Культуры человеческих миобластов здоровых добровольцев и больных лиц используются для изучения феноменов мембранной репарации и/или их дисфункции. Биоинформативные исследования при помощи микрочипов разработаны для определения одного или нескольких дифференциальных профилей генной экспрессии [21].

Актуальным остается предположение о существовании 2-го или 3-го гена, ответственного за ДП. Несколько очень редких семей с фенотипом Миоши и дефицитом дисферлина не связаны с хромосомой 2. В одном голландском исследовании указывается на участие 10-й хромосомы, но этот факт не был подтвержден другими исследователями [22].

Совсем недавно другой ген, кодирующий аноктамин, был назван определяющим при клинических проявлениях, близких к миопатии Миоши, а также при определенных формах поясных дистрофий [23]. Аноктамин принадлежит к семейству белков, ассоциированных с ионными каналами. Вполне возможно, что другие члены этого семейства могут предоставить гены-кандидаты для ДП без идентифицированного гена.

Остается загадкой хронология и специфическая избирательность мышечного поражения при ДП. Почему и каким образом мышца способна к нормальному функционированию до подросткового возраста? Почему

икроножные мышцы преимущественно поражаются при миопатии Миоши, а при форме LGMD 2В нет?

Еще более странным представляется сосуществование в некоторых семьях 2 клинических форм миопатии, при том, что все пациенты — носители идентичной генетической патологии. Компенсаторные феномены, такие как репозиция на другие гены, а также эпигенетические факторы, возможно экзогенные, могли бы объяснить эти удивительные различия в проявлении болезни.

Воспалительные феномены при ДП, которые порой выходят на первый план и обуславливают диагностические ошибки, по-прежнему до конца неясны [24]. Воспалительные изменения также возникают вследствие сложных патологических процессов и, часто в меньшей степени выраженности, встречаются и при других мышечных дистрофиях (дистрофинопатии, фасцио-скапуло-гумеральной мышечной дистрофии). Одной из первых стадий патологического процесса может быть локальная эозинофильная реакция, но, похоже, она не является специфичной для ДП [25].

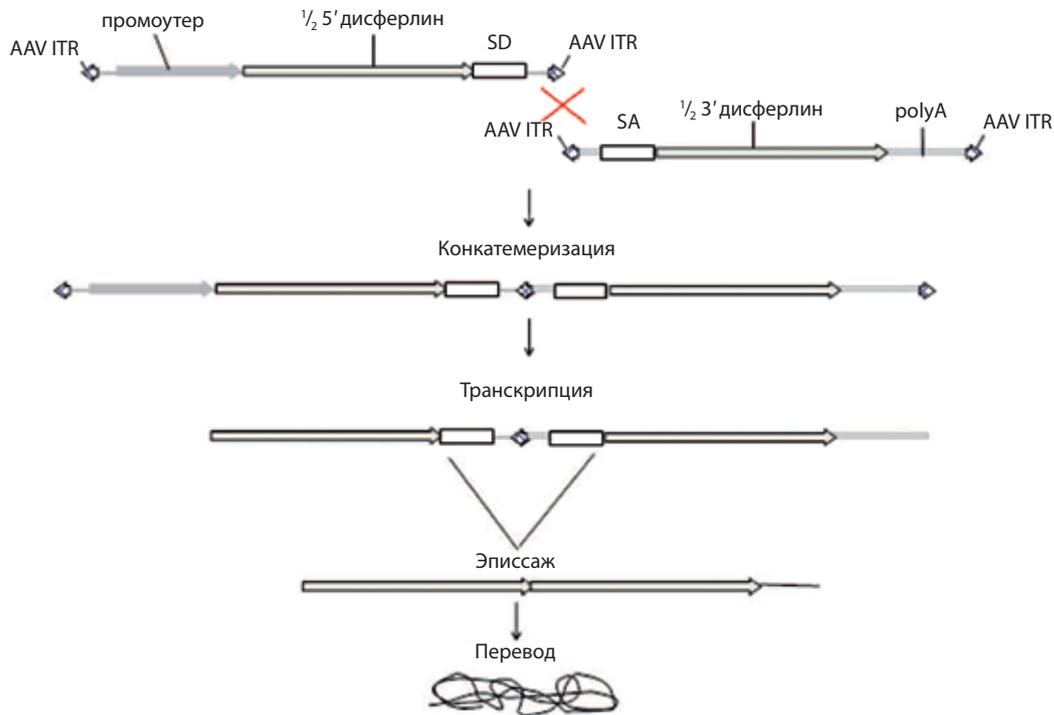
Терапевтические возможности

В настоящее время разрабатываются 2 основных терапевтических направления: возможность репарации мембраны и иммунологический подход.

Генная терапия ДП разрабатывается несмотря на исключительно большой размер гена *DYSF*, что а priori является почти неустранимым препятствием. В последние 2 года достигнут прогресс в двух направлениях. Обнаружение группой исследователей из университетского госпитального центра в Марселе у взрослой пациентки мини-дисферлина в значительной мере позволило осуществить частичное восстановление фенотипа в дисферлиндефицитной модели летучей мыши. Это исследование проводилось совместно с исследователями из группы Генетон. Независимо от этого открытия Изабель Ришар и соавт. (группа Генетон Эври) осуществили попытку повторного внутриклеточного введения гена *DYSF*. Это было сделано с помощью вторичного сцепления обеих половин гена, перенесенных в 2 независимых вирусных векторах (рис. 5).

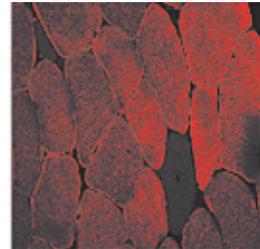
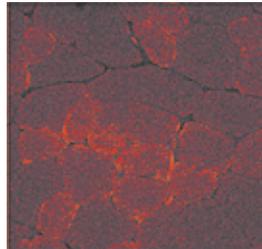
Следует отметить, что подход с использованием экзонного скачка, по крайней мере теоретически, может быть использован при некоторых мутациях гена *DYSF*. Данные экспериментальные исследования, проводимые в Марселе, вселяют определенные надежды на будущее. На подходе экспериментальные исследования, проводимые с РТС124 в рамках вынужденного транссчитывания stop-мутации гена *DYSF*.

Другая большая область исследования касается анализа воспалительного феномена, часто обнаруживаемого в мышцах при ДП. Воспаление было воспроизведено на модели заболевания у летучей мыши, так как мыши линии *SJL/J* долгое время рассматривались как лучшая экспериментальная модель аутоиммунной воспалительной миопатии.



Иммунофлуоресцентное маркирование дисферлина

Дисферлин-дефицитная мышца
мышца с отсутствием
маркировки



Дисферлин-дефицитная мышца
мышца после
перемещения гена
дисферлина
посредством AAV
демонстрирует почти
полную сохранность
волокон

Рис. 5. Успешно проведенная экспериментальная инновационная генная терапия с применением принципа конкатемеризации гена дисферлина, предварительно разделенного на 2 части

Знания об иммунологических механизмах при ДП значительно обогатились. Субпопуляция лимфоцитов, возможно, обладает особым токсическим действием на мышечное волокно при отсутствии дисферлина за счет механизмов, которые все еще требуют объяснения. Исследования на животных предполагают повышение активности некоторых типов лимфоцитов, способствующих фагоцитозу. При этом комплемент, в частности его компонент С3, мог бы играть пусковую роль в воспалительном процессе. Эта теория привела некоторых ученых к идее об использовании иммуносупрессивной терапии, нацеленной против некоторых лимфоцитарных субпопуляций, и это с учетом отсутствия стандартного ответа на кортикостероиды и классические иммуносупрессоры при этой патологии.

Недавно Кевин Кэмбел и соавт. на модели ДП у летучей мыши продемонстрировали супрессию эндогенной продукции фактора С3, осуществленную при помощи генной инженерии. В результате наблюдалось предотвращение развития дистрофической симптома-

тики [26]. Аналогичный положительный эффект не был получен у мыши *mdx*, с идентичным повреждением гена, контролирующего фактор С3.

Каким бы ни был терапевтический подход, сохраняется необходимость в организации регистра пациентов и улучшении понимания естественного течения ДП. Группа исследователей из Марсея уже составила молекулярную базу данных (UMD-DYSF), поддерживаемую десятками международных групп, куда в настоящее время вводятся и клинические данные. До настоящего момента мало изучено естественное течение заболевания и разнообразие фенотипов ДП. Остается открытым вопрос вовлечения сердца в патологический процесс. Он становится еще более актуальным при обсуждении возможности экспрессии дисферлина в сердечной мышце, а также обнаружения поражения кардиомиоцитов в моделях летучей мыши. Недавняя публикация ставит вопрос о необходимости более углубленных кардиологических исследований, например МРТ сердца, которое бы позволило с боль-

шей вероятностью выявить патологию сердца при ДП [27]. Изучается также вопрос, губительное или, наоборот, защитное действие оказывают физические нагрузки при дефиците дисферлина. Примечательно, что до дебюта миопатии многие больные были хорошими спортсменами, если не сказать профессионалами высокого уровня. В отношении семей, в которых сосуще-

ствует несколько фенотипов, крайне необходимо изучение корреляции генотип—фенотип. Все перечисленные выше проблемы привели к постановке вопроса исследователями-клиницистами о будущей организации мультицентрового протокола по естественному течению ДП в течение 3 лет под руководством исследовательской команды из Ньюкасла в Великобритании.

ЛИТЕРАТУРА

- Miyoshi K., Jap J. Hum Genet 1967;12:113
- Miyoshi K., Kawai H., Iwasa M. et al. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case. Brain 1986;109:31–54.
- Bashir R., Britton S., Strachan T. et al. A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor *fer-1* is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. Nat Genet 1998;20:37–42.
- Liu J., Aoki M., Illa I. et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. Nat Genet 1998;20: 31–6.
- Illia I., Serrano-Munuera C., Gallardo E. et al. Distal anterior compartment myopathy: a dysferlin mutation causing a new muscular dystrophy phenotype. Ann Neurol 2001;49:130–4.
- Nguyen K., Bassez G., Krahn M. et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. Arch Neurol 2007;64:1176–82.
- Aoki M., Liu J., Richard I. et al. Genomic organization of the dysferlin gene and novel mutations in Miyoshi myopathy. Neurology 2001;57:271–8.
- Diers A., Carl M., Stoltenburg-Didinger G. et al. Painful enlargement of the calf muscles in limb girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B) with a novel compound heterozygous mutation in DYSF. Neuromuscul Disord 2007;17:157–62.
- Eymard B., Laforêt P., Tomé F.M. et al. Miyoshi distal myopathy: specific signs and incidence. Rev Neurol (Paris) 2000;156:161–8.
- Weiler T., Greenberg C.R., Nysten E. et al. Limb-girdle muscular dystrophy and Miyoshi myopathy in an aboriginal Canadian kindred map to LGMD2B and segregate with the same haplotype. Am J Hum Genet 1996;59:873–8.
- Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Tanaka H. et al. Clinical and molecular analysis of a large family with three distinct phenotypes of progressive muscular dystrophy. Brain 1996;119:1895–909.
- Fanin M., Nascimbeni A.C., Aurino S. et al. Frequency of LGMD gene mutations in Italian patients with distinct clinical phenotypes. Neurology 2009;72:1432–5.
- Paradas C., González-Quereda L., De Luna N. et al. A new phenotype of dysferlinopathy with congenital onset. Neuromuscul Disord 2009;19:21–5.
- Wenzel K., Geier C., Qadri F. et al. Dysfunction of dysferlin-deficient hearts. J Mol Med 2007;85:1203–14.
- Paradas C., Llauger J., Diaz-Manera J. et al. Redefining dysferlinopathy phenotypes based on clinical findings and muscle imaging studies. Neurology 2010;75:298–9.
- Spuler S., Carl M., Zabojszcza J., et al. Dysferlin-deficient muscular dystrophy features amyloidosis. Ann Neurol 2008; 63(3):323–8.
- Rosales X.Q., Gastier-Foster J.M., Lewis S. et al. Novel diagnostic features of dysferlinopathies. Muscle Nerve 2010;42:14–21.
- Kawabe K., Goto K., Nishino I. et al. Dysferlin mutation analysis in a group of Italian patients with limb-girdle muscular dystrophy and Miyoshi myopathy. Eur J Neurol 2004;11:657–61.
- Krahn M., Beroud C., Labelle V. et al. Analysis of the DYSF mutational spectrum in a large cohort of patients. Hum Mutat 2009;30:E345–75.
- Bansal D., Miyake K., Vogel S.S. et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. Nature 2003; 423:168–72.
- De Morrée A., Hensbergen P.J., van Haagen H.H. et al. Proteomic analysis of the dysferlin protein complex unveils its importance for sarcolemmal maintenance and integrity. PLoS One 2010; 5:e13854.
- Linssen W.H., Notermans N.C., Van der Graaf Y. et al. Miyoshi-type distal muscular dystrophy. Clinical spectrum in 24 Dutch patients. Brain 1997;120:1989–96.
- Hicks D., Sarkozy A., Muelas N. et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. Brain 2011;134:171–82.
- Rawat R., Cohen T.V., Ampong B., et al. Inflammasome up-regulation and activation in dysferlin-deficient skeletal muscle. Am J Pathol 2010;176:2891–900.
- Krahn M., Wein N., Bartoli M. et al. A naturally occurring human minidysferlin protein repairs sarcolemmal lesions in a mouse model of dysferlinopathy. Sci Transl Med 2010;2:50–69.
- Han R., Frett E.M., Levy J.R. et al. Genetic ablation of complement C3 attenuates muscle pathology in dysferlin-deficient mice. J Clin Invest 2010; 120(12):4366–74.
- Choi E.R., Choi E.R., Park S.J. et al. Early detection of cardiac involvement in Miyoshi myopathy: 2D strain echocardiography and late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2010;2:12–31.

Клинико-генетическая гетерогенность хондродистрофической миотонии

Н.А. Шнайдер

Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер NASHnaider@yandex.ru

Хондродистрофическая миотония характеризуется генерализованной миотонической миопатией, маскообразным лицом, скелетной дисплазией, контрактурами суставов, задержкой роста и созревания костной ткани. Идентифицировано два типа заболевания в зависимости от возраста дебюта: тяжелая неонатальная форма, которую иногда называют 2 типом (синдром Стува–Видеманна), и классическая форма (синдром Шварца–Джампела) с дебютом в младенческом или детском возрасте.

Ключевые слова: хондродистрофическая миотония, синдром Шварца–Джампела, генетика, клиника

Clinico-genetic heterogeneity of chondrodystrophic myotonia

N.A. Shnyder

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Vojno-Yasenetsky

Chondrodystrophic myotonia characterized by generalized myotonic myopathy, masklike face, skeletal dysplasia, contracture of joints, growth retardation and bone maturation delay. Two types have been defined by the age of manifestation of the symptoms: the severe neonatal form, sometimes called type 2 (Stuve–Wiedemann syndrome), and the classical form (Schwartz–Jampel syndrome) with late infantile or childhood manifestation. Therapy targets electrical stabilization of the muscle membrane. Successful therapies include anticonvulsants and antiarrhythmic drugs.

Key words: chondrodystrophic myotonia, Schwartz–Jampel syndrome, genetics, clinics

Введение

29 февраля 2008 г. в Европе впервые проведен День редких (орфанных) болезней (European Rare Disease Day). Этот день отмечается по инициативе Европейской организации по изучению редких болезней — EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases). Дата (29 февраля) выбрана не случайно: это день, который бывает 1 раз в 4 года. Это «особый день для особенных людей». 29 февраля 2012 г. (4 года спустя) вновь состоялся День редких болезней. В этот день организации, занимающиеся редкими заболеваниями, провели общественные акции во всех странах Евросоюза. Обучающий семинар для врачей и студентов старших курсов был проведен и на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Еще в 80-е годы XX столетия некоторые страны обратили внимание на проблему людей с редкими заболеваниями. Сейчас в Австралии, Тайване, Сингапуре, США, Японии, в странах Евросоюза приняты специальные законы, стимулирующие науку и бизнес разрабатывать препараты для лечения редких заболеваний. В последние годы аналогичные законодательные акты принимаются и в Российской Федерации. В странах Европы сегодня насчитывается около 300 тыс. человек, страдающих одной из так называемых редких болезней. Некоторые паци-

енты ждут по 25–30 лет, прежде чем им будет поставлен правильный диагноз. К редким заболеваниям принято относить такие, которые встречаются не чаще, чем в 1 случае на 2 тыс. человек. По оценкам экспертов, в мире существует до 7 тыс. опасных для жизни человека редких болезней, 80% этих заболеваний являются следствием генетических дефектов. Одним из редких болезней можно считать и хондродистрофическую миотонию (ХДМ).

EURORDIS подчеркивает, что повысить эффективность диагностики и терапии редких болезней можно лишь в рамках широкого международного сотрудничества и регулярного обмена информацией.

Миотония — это класс наследственных болезней, в основе которых лежит мембранный дефект (каналопатия), проявляющийся в отсроченном расслаблении мышц, спазме их на несколько секунд, возникающем после произвольного сокращения или механического (электрического) возбуждения [1, 2]. ХДМ (син.: синдром Шварца–Джампела, синдром Аберфельда, синдром Шварца–Джампела–Аберфельда, спондилоэпиметафизальная дисплазия с миотонией, остеохондромускулярная дистрофия) впервые описана в начале XX в. американскими врачами — нейроофтальмологом Robert Steven Jampel и педиатром Oscar Schwartz, которые в 1962 г. в журнале «Archives of Ophthalmology» опубликовали статью «Врожденный блефарофимоз с уникальной генерализованной миопатией». В этой статье авторы

представили клиническое наблюдение наследственного нейромышечного заболевания у 2 детей (6-летнего мальчика и 3-летней девочки) из одной семьи, сделав акцент на следующих симптомах: врожденном блефарофимозе (уменьшении глазных щелей при нормальном развитии век), двойном ряде ресниц, необычном («наморщенном») выражении лица, дефиците мышечной массы в сочетании с костными деформациями и незначительным повышением уровня альдолазы в сыворотке крови. Электромиография не проводилась. Авторы высказали предположение, что заболевание обусловлено генерализованным поражением мышц и сухожилий в период младенчества. Позже невролог Donald Aberfeld (1965) повторно описал этих детей, сконцентрировав внимание на неврологической симптоматике, в частности на прогрессирующем характере миотонического синдрома. Автор отметил, что для этого заболевания характерны миопатическая миотония с врожденным блефарофимозом и характерным выражением лица, костная дисплазия и мышечные контрактуры [3, 4]. В связи с вкладом автора в описание новой самостоятельной нозологической формы нейромышечной патологии ХДМ в зарубежной литературе известна также как синдром Аберфельда или синдром Шварца—Джампела—Аберфельда.

В 1971 г. Stuve и Wiedemann описали 2 сестер и их двоюродного брата с клинической картиной заболевания, напоминающего синдром Шварца—Джампела—Аберфельда, но имеющего свои особенности: низкий рост, кампилодактилию (сгибательную контрактуру проксимальных межфаланговых суставов пальцев кисти) с ульнарной девиацией, контрактуры локтевых и межфаланговых суставов, укорочение трубчатых костей с увеличением их метафизов. Одна больная умерла на 10-й день жизни от дыхательной недостаточности с развитием апноэ, у ее сестры развился спонтанный эпизод злокачественной гипертермии с повышением температуры тела более 41 °С и летальным исходом на 5-й день жизни. Их двоюродный брат также умер от дыхательной недостаточности в неонатальном периоде. Родители пациентов были родственниками: матери были сестрами, а отцы — братьями. Авторы предположили, что наследственное заболевание было обусловлено необычной родственной связью между родителями пациентов. В 1987 г. Farrell и соавт. описали сходное тяжелое патологическое состояние у новорожденного мальчика, приведшее к его смерти в 12-дневном возрасте. Позже Al-Gazali (1993), Kozlowski и Tenconi (1996), Cormier-Daire (1998) и другие авторы подтвердили, что синдром Стува—Видеманна, имеющий фенотипическое сходство клинической симптоматики с ХДМ 1А и 1В типов, самостоятельное наследственное нейромышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Классификация

В настоящее время признано, что 1А (классический) и 1В генетические типы ХДМ связаны с различными по

степени тяжести мутациями гена *HSPG2* (heparan sulfate proteoglycan 2), кодирующего синтез белка перлекана на хромосоме 1p34-p36.1 [5]. В 2006 г. Stum и соавт. идентифицировали 25 различных мутаций гена *HSPG2*, включая 22 новые мутации, распределенные на различных участках гена у 35 пациентов из 23 семей с ХДМ 1 типа. В 2001 г. Arikawa-Hirasawa описал гомозиготную дупликацию гена *HSPG2* в позиции 34 на хромосоме 1p при синдроме Силвермана—Хэндмекера. Эта нулевая мутация приводит к полному выключению синтеза перлекана. Концептуально автором предложено выделить 1С тип ХДМ ввиду схожести клинического течения и генетической природы ХДМ 1 типа и синдрома Силвермана—Хэндмекера. ХДМ 2 типа обусловлена мутацией гена *LIFR* (leukemia inhibitory factor receptor), кодирующего рецептор фактора ингибитора лейкемии на хромосоме 5p13.1 [6]. Генетическая гетерогенность ХДМ легла в основу последних изменений клинической классификации заболевания.

Эпидемиология

Считается, что ХДМ, включая 1 и 2 типы, является редким наследственным нейромышечным заболеванием. Ее эпидемиология в мире изучена недостаточно. В Национальном институте здоровья (НИН — National Institutes of Health) США заболевание внесено в список редких болезней — ORD (Office of Rare Diseases). Термин «заболеваемость ХДМ» отражает число ежегодно вновь зарегистрированных случаев. Однако в случае с ХДМ понятия «заболеваемость» и «распространенность» (накопленная заболеваемость) могут быть относительными величинами, поскольку (ввиду тяжести заболевания и короткой продолжительности жизни пациентов) ХДМ редко диагностируется прижизненно специалистами, не имеющими специальной подготовки в области наследственной нейромышечной патологии. Ряд экспертов считают, что распространенность и заболеваемость ХДМ могут значительно отличаться. К примеру, непродолжительное заболевание, подобно гриппу, может иметь высокую ежегодную заболеваемость, но низкую распространенность, в то же время пожизненное заболевание, подобно сахарному диабету, может иметь низкую ежегодную заболеваемость, но высокую распространенность.

Хотя ХДМ первоначально описана в США и Канаде (позже в Европе — Франции, Португалии, Италии, Югославии и др.), в настоящее время наибольшее число случаев заболевания зарегистрировано на Ближнем Востоке (в Омане, Йемене, Сенегале, Объединенных Арабских Эмиратах, Турции, Израиле и др.), в Южной Африке и на Кавказе, что объясняется высоким уровнем близкородственных браков в этих регионах [7, 8]. Не найдено различий в частоте встречаемости ХДМ в зависимости от расы, национальности и пола больных. Считается, что ХДМ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [9–11]. R.M. Pascuzzi

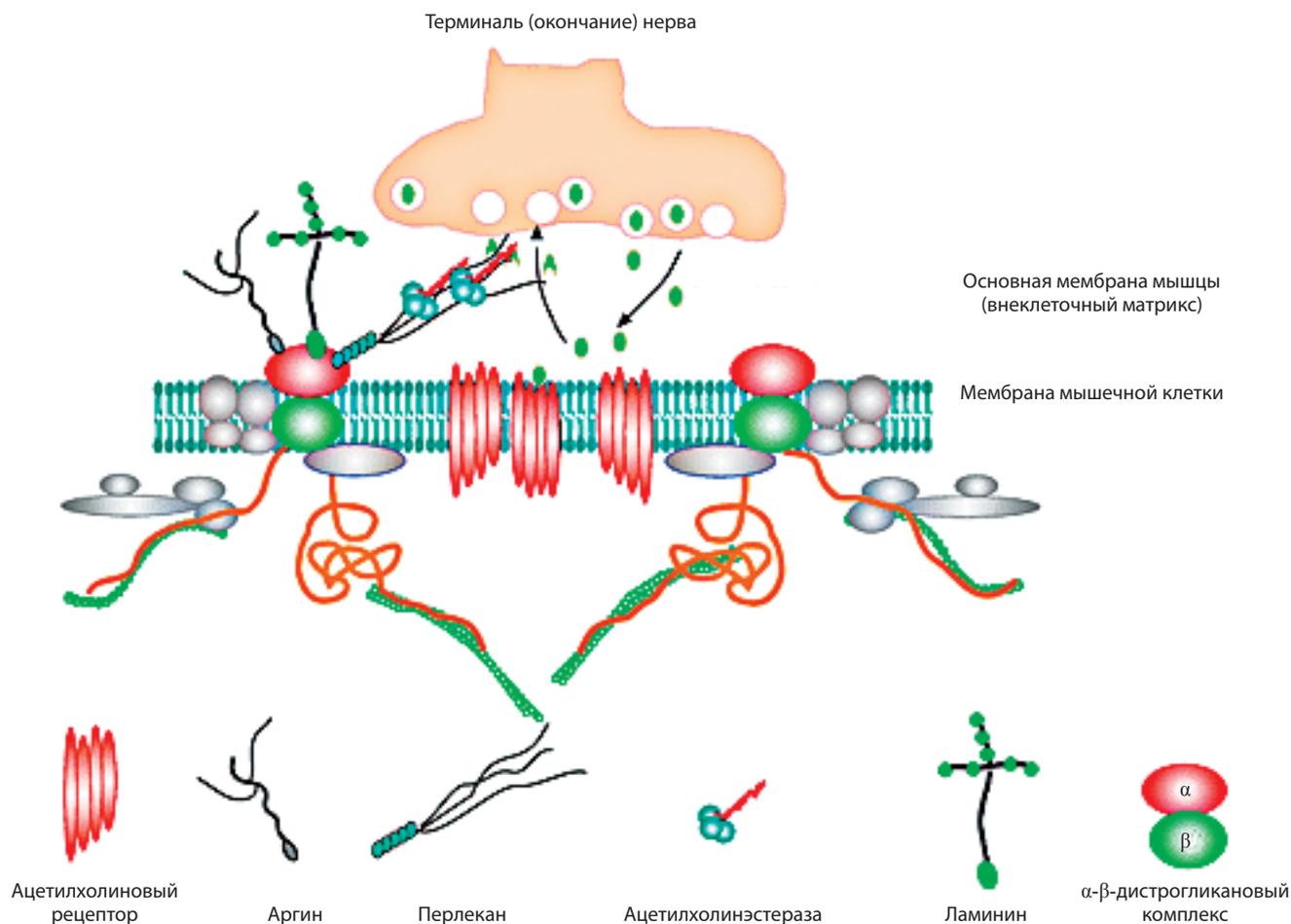


Рис. 1. Роль перлекана в нейромышечной функции [E. Arikawa-Hirasawa et al., 2002]

и соавт. (1990) [12], Р. Manikoth и соавт. (2005) [13] описали клинические наблюдения ХДМ с аутосомно-доминантным типом наследования, но большинство зарубежных экспертов в области наследственной нейромышечной патологии считают, что выше описанные заболевания лишь фенокопии ХДМ. Впрочем, этот вопрос окончательно не решен и нуждается в дополнительных молекулярно-генетических исследованиях.

ХДМ 1А типа не сокращает значительно продолжительность жизни больных. ХДМ 1В типа характеризуется высокой младенческой смертностью, но насколько это заболевание сокращает продолжительность жизни у выживших больных изучено недостаточно. ХДМ 1С типа и ХДМ 2 типа определенно сокращают продолжительность жизни: большинство больных не доживают до подросткового возраста.

В настоящее время нет данных об этнических или расовых особенностях эпидемиологии ХДМ.

Этиопатогенез

Среди патогенетических звеньев механизма развития ХДМ важную роль занимает нарушение функции мышечной мембраны за счет мутации перлекана — белка с молекулярным весом 400 кДа. Перлекан

играет важную роль в дифференцировке клеток, включая внутриклеточный матрикс, а также в модуляции факторов активации и развития рецепторов на наружной клеточной мембране в различных тканях [14, 15]. Перлекан связывается с различными мембранными белками (коллагеном IV типа и ламинином I типа), а также с рецепторами на наружной мембране клетки (β_1 -интегрином и α -дистрогликаном) (рис. 1) [16].

ХДМ 1А *muna* (синдром Шварца—Джампела 1А типа, классический тип синдрома Шварца—Джампела—Аберфельда; МIM 255800) обусловлена мутацией гена *HSPG2* на хромосоме 1p34-p36.1, приводящей к синтезу аномального белка перлекана со сниженной функциональной активностью. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Описано рождение близнецов с классической формой ХДМ 1А типа [17].

ХДМ 1В *muna* (синдром Шварца—Джампела 1В типа; МIM 255800) обусловлена мутацией гена *HSPG2* на хромосоме 1p34-p36.1, приводящей к синтезу усеченного белка перлекана или к выраженному снижению синтеза белка перлекана. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

ХДМ 1С *muna* (синдром Силвермана—Хэндмекера, диссегментальная дисплазия Силвермана—Хэндмекера,

диссегментальная карликовость; МИМ 224410) является следствием нулевой мутации гена *HSPG2* на хромосоме 1p34-p36.1, приводящей к выключению синтеза белка перлекана. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Таким образом, ХДМ 1А, 1В и 1С типов — это аллельные состояния, обусловленные разными мутациями в одном и том же гене белка перлекана (*HSPG2*) на хромосоме 1p34-p36.1.

ХДМ 2 тунга (синдром Шварца—Джампела 2 типа, синдром Стува—Видеманна; МИМ 601559) обусловлена нулевой мутацией гена *LIFR* на хромосоме 5p13.1 в локусе D5S418. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Причина постоянной мышечной активности при ХДМ недостаточно изучена. Возможно, аномальный перлекан служит причиной вторичного нарушения структуры ионных каналов мембраны мышечной клетки. Однако не ясно, почему этот дефект базальной мембраны приводит к развитию скелетных и морфологических аномалий. В настоящее время не найдено никаких свидетельств, указывающих на поражение перлекана при синдроме Стува—Видеманна, хотя симптоматика поражения мышц при этом типе ХДМ сходна с 1А, 1В и 1С типами заболевания. В 2003 г. Di Rosso нашел аномальное накопление липидных капель в мышцах больных с синдромом Стува—Видеманна, хотя что это означает, остается неясным.

Клиника

К 2008 г. на основе метаанализа всех доступных описаний случаев ХДМ в мировой медицинской практике было выделено 44 клинических признака заболевания,

включающие: низкий рост, миотонию, грустное лицо, застывшее выражение лица, плотно сжатые губы, узкие глазные щели, маленькую нижнюю челюсть, мышечную гипертрофию, гипорефлексию, ограничение движений в суставах (бедренных, лучезапястных, межфаланговых на кистях и стопах, позвоночника), укорочение позвоночника, короткую шею, фрагментацию эпифиза бедренной кости, дисплазию тазобедренных суставов, *coxa valga*, *coxa vara*, расширение метафизов, остеопороз, деформацию свода стоп, тонкий высокий голос, блефарофимоз, близорукость, длинные ресницы, беспорядочно растущие густые ресницы, плоское лицо, маленький рот, низко посаженные уши, маленькие яички, паховую и пупочную грыжи, прогрессирующую миотонию, прогрессирующую атрофию мышц, переваливающуюся (утиную) походку, полуприседающую позицию при ходьбе и стоянии, слюнотечение, неясную речь и др. Помимо вышеперечисленных общих клинических признаков ХДМ могут диагностироваться и другие клинические симптомы, 7 из которых упоминаются авторами наиболее часто: когнитивные нарушения, снижение темпов роста, отставание костного возраста от паспортного, косолапость, дислокация бедра, катаракта, маленькая роговица. Однако в последние годы на основе накопленных клинических описаний заболевания и достижений молекулярной генетики для ХДМ убедительно показан клинико-генетический полиморфизм (рис. 2).

ХДМ 1А тунга характеризуется дебютом в раннем детском возрасте (обычно до 3 лет) с умеренного нарушения дыхания и глотания. Характерны аномалии развития скелета: врожденные и приобретенные контрактуры суставов, короткие бедра, платисподилия,

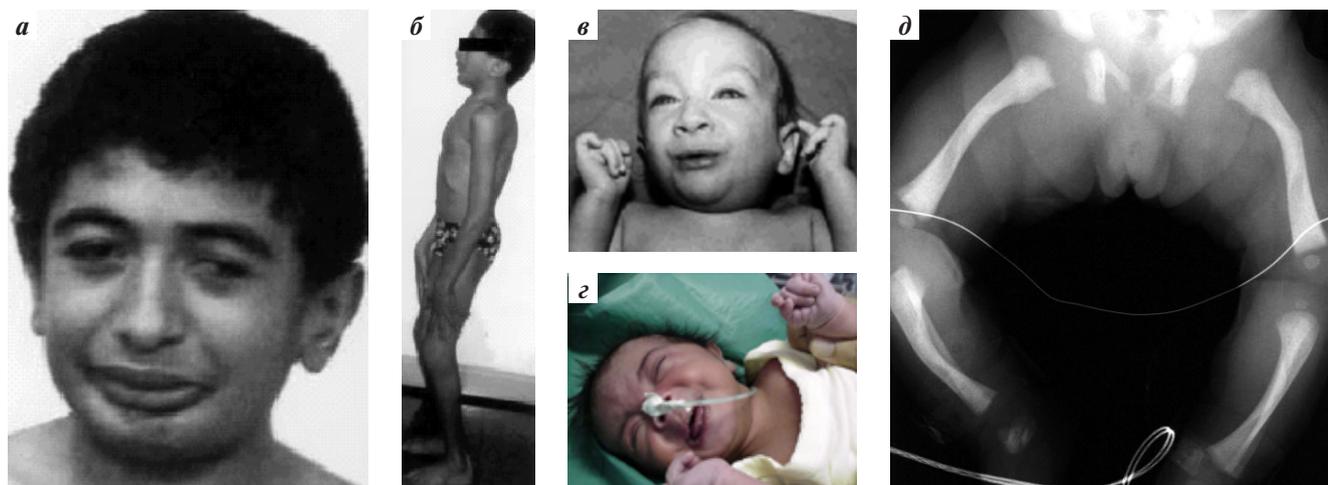


Рис. 2. Различные типы ХДМ: а, б — мальчик с синдромом Шварца—Джампела 1А типа (костная дизморфия и характерное выражение лица, родился от здоровых родителей, развивался в соответствии с возрастом, с периода новорожденности имел негрубую дизморфию костей нижних конечностей, начал ходить в 17 мес, с 2-летнего возраста отмечено прогрессирующее изменение лица, с 7 лет — генерализованное повышение мышечного тонуса с ограничением двигательной активности ребенка, уменьшающееся на фоне приема 200 мг карбамазепина, интеллект сохранен, посещал обычную школу) [U.C. Reed et al., 2002]; в — новорожденный с синдромом Стува—Видеманна [F.E. Navarrete Faubel et al., 2002]; г, д — новорожденная девочка с синдромом Шварца—Джампела 1В типа (г — типичное выражение лица с миотонией мимической мускулатуры и блефарофимозом, д — рентгенография костей нижних конечностей демонстрирует укорочение и деформацию бедренных и большеберцовых костей) [P. Manikoth et al., 2005]

кифосколиоз и др. К клиническим особенностям заболевания также относят: малоподвижность ребенка за счет затруднения движений на фоне миотонического синдрома, маскообразное («неподвижное») выражение лица, сжатые губы, маленький рот, переваливающуюся походку, генерализованные мышечные гипертрофии (особенно бедер), редукцию сухожильных рефлексов, положительный эффект от приема карбамазепина в виде снижения выраженности миотонического синдрома, высокий риск анестезиологических осложнений (злокачественной гипертермии), когнитивные нарушения (от легких до умеренных). В 20% случаев больные с ХДМ 1А типа — умственно отсталые, однако в литературе описаны случаи, когда интеллект у таких больных даже превосходил принятые нормативы.

ХДМ 1В типа дебютирует в младенческом возрасте (до 1 года) и характеризуется яркой клинической симптоматикой, сходной с ХДМ 1А типа, но с более серьезными соматическими нарушениями (в первую очередь, дыхательными), грубыми скелетными аномалиями и деформациями костей (напоминает болезнь Книста). Для ХДМ 1В типа характерна высокая ранняя детская смертность.

ХДМ 1С типа дебютирует в неонатальном возрасте, характеризуется (помимо выраженного миотонического синдрома) грубыми нарушениями размера и формы тел позвонков (анизоспондилия), конечностей (микромелия).

ХДМ 2 типа характеризуется дебютом в неонатальном периоде (при рождении ребенка). Заболевание чаще описывается в ревматологической и ортопедической литературе, поскольку преимущественно характеризуется деформацией длинных костей с радиологически характерными изменениями в метафизах (напоминает болезнь Пайла) с умеренным замедлением темпов роста, спонтанными переломами костей, мышечной гипотонией, нарушениями дыхания и глотания, гипертермическими эпизодами (возможна спонтанная злокачественная гипертермия), отсутствием корнеальных рефлексов, редукцией сухожильных рефлексов, более тяжелым течением по сравнению с ХДМ 1А и 1В типов, высокой ранней смертностью [18, 19].

Особенности клинического течения

Дебют ХДМ в подавляющем большинстве случаев приходится на первый год жизни. Из-за спазма периоральной мускулатуры больной ребенок имеет затруднения при сосании (не сразу начинает сосать при прикладывании к груди или к соске). Миотонические спазмы в скелетной мускулатуре приводят к снижению двигательной активности ребенка. Родители часто отмечают, что у малыша сложно сразу забрать из ручки игрушку, ложку и т. п. Мышечная ригидность сохраняется во сне, а также после введения бензодиазепинов. По данным одних авторов, интеллект у таких пациен-

тов сохранен, по данным других — негрубо или умеренно снижен [20, 21]. В среднем когнитивные нарушения выявляются в 25% случаев ХДМ. Большинство больных успешно оканчивают среднюю общеобразовательную школу.

При объективном осмотре диагностируются укорочение нижних конечностей, деформация бедренных костей, уменьшение объема пассивных и активных движений в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. Разгибание предплечий в полном объеме невозможно. Глубокие сухожильные рефлексы угнетены или отсутствуют. Характерны спонтанные сокращения мышц (миотонические спазмы) и крампи, неразборчивая речь. Могут быть псевдогипертрофии мышц конечностей, их уплотнение. Характерно формирование мышечных и суставных контрактур [22, 23]. Кроме миотонического синдрома, для ХДМ характерны аномалии развития скелета: остеопения, низкий рост (ниже 3-го центиля), брахидактилия (укорочение пальцев), нарушение осанки (кифоз, сколиоз), платиспондилия (равномерное снижение высоты тела позвонка, сопровождающееся увеличением его размера в горизонтальной плоскости), усиление поясничного лордоза, килевидная грудная клетка («куриная грудь»), вальгусная или варусная деформация костей голени и/или бедер, дисплазия тазобедренных суставов, контрактуры суставов, которые прогрессируют до подросткового возраста [21, 24]. Встречаются паховые и пупочные грыжи, крипторхизм, гипоплазия яичек, слабость анального сфинктера, транзиторная лактозурия, гирсутизм.

Больные имеют характерное маскообразное выражение лица (рис. 3): лицо плоское и малоподвижное за счет миотонии лицевой мускулатуры; губы плотно сжаты (маленький рот), снижена подвижность нижней челюсти. Характерны ретрогнатия, асимметрия лица,

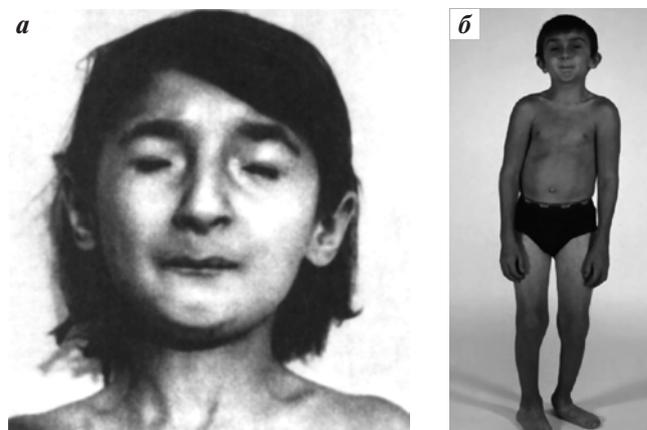


Рис. 3. Характерный фенотип при синдроме Шварца—Джампела: а — типичное «неподвижное» выражение лица [С.И. Козлова и соавт., 1996]; б — внешний вид пациента (отмечаются блефарофимоз, низко посаженные ушные раковины, характерное выражение лица, деформация большеберцовых костей, вальгусная деформация лодыжек, деформация стоп, мышечные гипертрофии, умеренная деформация грудной клетки) [N.C. Ho et al., 2003]

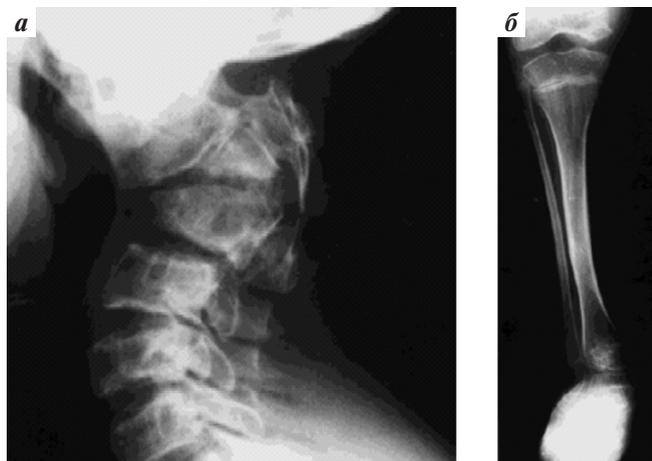


Рис. 4. Примеры рентгенологических изменений костей скелета при синдроме Шварца—Джампела [R.N. Maclean et al., 1983; J. Spranger et al., 2000]: а — пациент 17 лет, тела позвонков С2 и С3 клинообразно деформированы и смещены кзади (дорсально) с образованием ангулярного кифоза и деформации спинномозгового канала; б — пациент 8 лет, нижние отделы эпифиза бедренной кости с явлениями перестройки костной структуры, большеберцовая кость короткая, со слегка деформированным и расширенным метафизом, дистальный эпифиз малоберцовой кости значительно увеличен

а также низкий рост волос и низко посаженные уши. Аномалии глаз включают короткую и узкую глазную щель (блефарофимоз), двусторонний птоз век, неправильный рост ресниц, двойной ряд ресниц (дистихиаз). В ряде случаев развивается тяжелая миопия, ювенильная катаракта. Страбизм и дислокация хрусталика могут быть частью миотонии экстра- и интраокулярных мышц [25]. Иногда у больных ХДМ выявляются микрофтальм и микрокорнеа. Дуновение ветра в глаза приводит к появлению или усилению умеренного двустороннего блефароспазма. Выраженность блефарофимоза и птоза нарастают в течение жизни больного.

Для ХДМ 1А и 1В типов характерны аномалии развития скелета, включая ригидный позвоночник с отсутствием физиологических изгибов («плоский позвоночник»), иногда со *spina bifida*; короткие трубчатые кости с широкими концами; фрагментированный эпифиз бедра; большой эпифиз дистальных отделов малоберцовой и проксимальных отделов большеберцовой костей (рис. 4). Эти изменения напоминают изменения, характерные для болезни Кniestа (дисплазия Кniestа). Подобные рентгенографические признаки найдены при диссегментальной дисплазии типа Ролланда—Десбуквойса, первоначально обозначенной как выраженная инфантильная микромеллическая хондродисплазия, напоминающая болезнь Кniestа. К 16–18-летнему возрасту бедренные кости больных ХДМ значительно деформируются, нарастает деформация костей таза и двусторонняя деформация шейки бедра, что приводит к обездвиживанию и необходимости постоянного постороннего ухода (рис. 5). Пациенты переносят повторные оперативные вмешательства [26].

При предоперационном консультировании больных ХДМ следует учитывать высокий риск анестезиологических осложнений. Во-первых, микрогнатия и ригидность жевательной мускулатуры могут вызывать механические трудности во время интубации трахеи. В связи с этим для достижения необходимой релаксации мышц и облегчения процесса интубации иногда требуется большая доза мышечных релаксантов типа рокурония, что с высокой долей вероятности связывают с пониженной степенью деградации ацетилхолина. Осложнения во время анестезиологического пособия вызываются также ограничением дыхательной экскурсии за счет аномалий развития грудной клетки и позвоночника. Описаны случаи развития выраженного гастроспазма на фоне применения рокурония. Во-вторых, у больных ХДМ наиболее часто описывается потенциально летальное осложнение общей анестезии — злокачественная гипертермия, частота которой при этом заболевании достигает 25%. Летальность при молниеносной форме злокачественной гипертермии без использования дантролена, специфического антидота, достигает, по разным оценкам, от 65 до 80% [3, 27, 28]. Препараты, способные провоцировать злокачественную гипертермию, называются триггерными агентами [29]. Традиционно триггерными считаются деполаризирующие миорелаксанты (сукцинилхолин, векуроний, панкуроний, декаметоний и др.), галогенсодержащие ингаляционные (галотан, десфлюран, севофлюран, энфлюран и др.) и некоторые внутривенные (пропофол, диприван) анестетики. Другие препараты для внутривенной индукции (дроперидол, диазепам, мидазолам, этомидат, кетамин), опиоиды, миорелаксанты (атракуриум, пипекурониум, мивакуриум и доксакуриум); местные анестетики-эстеры и оксид азота признаны безопасными, хотя в последние годы этот список уточняется [3]. Для снятия остаточных явлений нервно-мышечного блока без



Рис. 5. Рентгенография костей таза пациента 18 лет с синдромом Шварца—Джампела [R. Stevenson, 1982; J. Spranger et al., 2000]. Отмечаются деформация костей таза и двусторонняя деформация шейки бедра

всякого опасения можно применять антихолинэстеразные препараты, атропин и гликопирролат [27]. Злокачественная гипертермия у больных ХДМ может быть спровоцирована и такими нефармакологическими факторами, как страх перед операцией, стресс и травма, а также фармакологическими средствами (приемом нейролептиков, алкоголя), инфекционным заболеванием [27].

Диагностика

При биохимическом исследовании в сыворотке крови больных ХДМ уровни креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратамино-трансферазы (АСТ) и альдолазы могут быть в норме, незначительно или умеренно повышены. Уровень КФК в сыворотке крови значительно нарастает при эпизодах спонтанной или индуцированной (например, общей анестезией) злокачественной гипертермии, ассоциированной с рабдомиолизом скелетной мускулатуры.

Изменения, выявленные при электромиографии (ЭМГ) у больных ХДМ обнаруживаются с 6–7-месячного возраста [30]. Стимуляционная ЭМГ при ХДМ не используется (как правило, скорость проведения возбуждения по сенсорным и моторным волокнам периферических нервов в норме). При проведении игольчатой ЭМГ регистрируются миотонические и/или псевдомиотонические разряды, реже положительные острые волны и/или потенциалы фибрилляций (рис. 6), напоминающие спонтанную мышечную активность при нейромиотонии (синдроме Исаакса) [3].

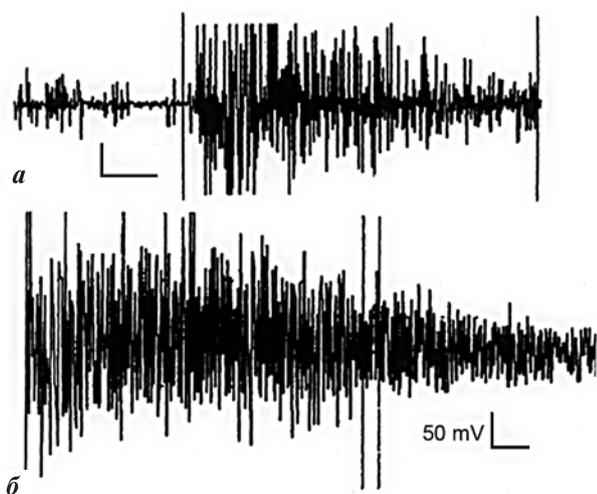


Рис. 6. Игольчатая ЭМГ при синдроме Шварца—Джампела [L.G. Christova et al., 1999]. Показаны миотонические разряды, зарегистрированные с *m. biceps brachii* монополярным поверхностным электродом при небольшом смещении электрода (а) и при смещении электрода при игольчатой ЭМГ (б)

Данные биопсии мышц неспецифичны: выявляются гистологические изменения, характерные для миопатии. Чаще регистрируются вариабельность размеров

мышечных волокон, дегенерация миофибрилл, центральное расположение ядер миоцитов, замещение мышечных волокон жировой и соединительной тканью.

Рентгенологические методы исследования костей конечностей и туловища позволяют выявить признаки остеохондродистрофии, кифоза позвоночника. В последние годы с целью диагностики поражений костно-мышечной системы у больных ХДМ успешно применяют компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [31].

При проведении МРТ и КТ головы и шеи выявляются множественные нарушения развития костей черепа: платибазия, базилярная импрессия, повышенная пневматизация сосцевидных отростков, нарушение развития венозных синусов (рис. 7). Описаны случаи кортикальной атрофии мозга, компрессионной миелопатии. При нейросонографии у новорожденных с ХДМ в ряде случаев выявляются признаки агенезии мозолистого тела, аномалии развития третьего желудочка.

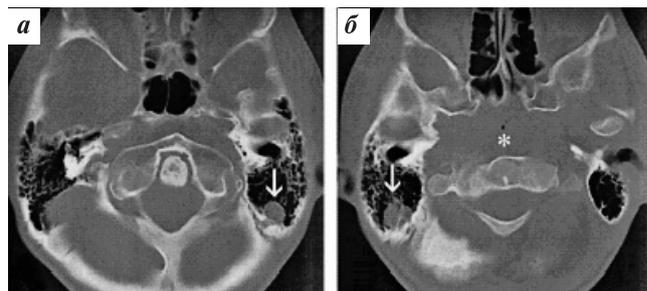


Рис. 7. КТ черепа пациента 15 лет с синдромом Шварца—Джампела [S.S. Samimi, W.S. Lesley, 2003], аксиальные КТ-срезы костей: а — базилярная инвагинация за счет ростральной локализации C_1 , гиперпневматизация сосцевидных отростков, нарушение расположения левого сигмовидно-поперечного синуса (стрелка); б — гиперпневматизация сосцевидных отростков, нарушение расположения правого поперечно-сигмовидного синуса (стрелка); ростральная локализация назофарингеальных мягких тканей (звездочка)

В качестве пренатальной диагностики используют ультразвуковое исследование (УЗИ) плода. Эта скрининговая методика направлена на выявление аномалий строения скелета, нарушения сосательных движений у плода, многоводия. Кроме того, при УЗИ на 17–19-й неделе беременности (уже в пренатальном периоде у плода с ХДМ) могут быть обнаружены признаки врожденных контрактур, укорочение или деформация бедер.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ХДМ проводится с целью исключения болезни Кniestа (метатропическая карликовость 2 типа), болезни Пайла, диссегментальной дисплазии типа Ролланда—Десбуквойса, синдрома ригидного человека, конгенитальных миопатий, конгенитальной дистрофической миотонии I типа (миотонии Штейнерга—Куршманна—Баттена), нейромиотонии (синдрома Исаакса) [3]. Для дифференциальной

диагностики различных типов ХДМ ведущую роль играет генетическая диагностика — ДНК-типирование, которое уже сегодня входит в число важнейших методов лабораторной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний, в том числе в рамках пренатальной диагностики в семьях с отягощенным наследственным анамнезом [32–34].

Лечение

На сегодняшний день эффективного патогенетического лечения ХДМ не разработано [35]. Рекомендуется соблюдение рационального режима дня, ограничение (исключение) провоцирующих факторов (в первую очередь физического перенапряжения). Реабилитационные мероприятия должны быть щадящими и индивидуализированными, динамично меняться в зависимости от стадии развития патологического процесса. Занятия лечебной физкультурой (ЛФК) необходимы, однако физические нагрузки не должны быть чрезмерными, необходима их индивидуальная дозированность и регулярность проведения. Следует избегать пищевых продуктов, богатых солями калия (картофеля, изюма, кураги, бананов и др.). Питание больного должно быть рациональным, богатым витаминами, клетчаткой. Важно соблюдение технологии приготовления блюд, поскольку из-за выраженного спазма периоральной мимической мускулатуры и тризма жевательных мышц больные имеют сложности с приемом и пережевыванием пищи. Орофарингеальная дисфагия, характерная для ХДМ, обуславливает высокий риск аспирации пищевого болюса в верхние дыхательные пути и развития аспирационной пневмонии. С целью профилактики нарастания выраженности миотонического синдрома больным ХДМ не рекомендуется купаться в холодной воде, есть мороженое и пить холодные напитки. Профилактические мероприятия позволяют больному дольше оставаться социально адаптированным.

Нефармакологические методы лечения ХДМ (ЛФК, массаж и другие методы физиотерапии) очень важны, поскольку могут устранить (или минимизировать) необходимость назначения лекарственных препаратов. Цели физиотерапии при ХДМ — снижение выраженности миотонического синдрома и увеличение силы мышц-разгибателей конечностей, замедление темпов прогрессирования мышечных и скелетных контрактур. Рекомендуются пресные, соляные и хвойные ванны (36–37 °С, продолжительность 10–15 мин, 10–15 ванн ежедневно или через день). Возможно применение местных ручных и ножных ванночек с постепенным повышением температуры воды от 37–38 до 39–42 °С (10–20 ванн ежедневно на курс лечения), парафиновых или озокеритовых аппликаций по типу «чулок» и «перчаток» (продолжительность воздействия 20–30 мин, 10–15 процедур ежедневно или через день); назначаются инфракрасные лучи на дистальные от-

делы конечностей (доза среднетепловая, продолжительность воздействия 15–20 мин, 10–15 процедур ежедневно), легкий (щадящий) массаж мышц конечностей.

При санаторно-курортном лечении предпочтение следует отдавать санаториям, находящимся в подобных климатических условиях (не требующих тяжелой адаптации), может быть несколько более мягких (южные районы края, области, соседние районы). Возможно направление больных ХДМ на курорты климатические, приморские, грязевые, бальнеологические с хлоридными натриевыми, радоновыми, углекислыми водами.

Данных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности лекарственных препаратов при ХДМ в доступной специальной медицинской литературе не найдено, что может быть обусловлено низкой частотой встречаемости этого заболевания. С целью уменьшения выраженности миотонического синдрома при ХДМ рекомендуется назначение ацетазоламида, антиаритмических препаратов (дифенина, хинина), антиконвульсантов (карбамазепина, вальпроатов, фенитоина), местное введение ботулотоксина. Для улучшения трофики мышц рекомендуется применение витамина Е, препаратов селена, гинкго билобы, таурина, кофермента Q10. Однако следует помнить, что ни один из упомянутых выше препаратов не одобрен именно для ХДМ.

Ацетазоламид (диакарб) назначается перорально по 0,01 мг/кг/сут через день.

Карбамазепин — ингибитор натриевых каналов, препарат может оказывать прямое влияние на нейротрансмиттерные системы нейронов. Стартовая доза при ХДМ — 100 мг 2 раза в день. Средняя терапевтическая доза — 0,6 г/сут (для взрослых) или 10–20 мг/кг/сут (для детей) [19, 36]. В последующем доза препарата может быть снижена до 0,2–0,4 г/сут и рекомендована для длительного приема в качестве поддерживающей терапии. Удобна как для приема больным, так и для поддержания стабильного уровня препарата в сыворотке крови в течение суток форма карбамазепина с замедленным высвобождением (финлепсин ретард, тегретол ЦР).

Фенитоин (дилантин) стабилизирует инактивированные формы натриевых каналов и блокирует кальциевые каналы L-типа нейронов и скелетной мускулатуры. Фенитоин назначается детям с ХДМ в разовой дозе 30 мг перорально однократно, когда ребенку наиболее «мешает» мышечный спазм. Предложено также курсовое лечение фенитоином (дилантином) с постепенным увеличением суточной дозы до 4–8 мг/кг/сут в 2 приема.

Положительный эффект на миотонический синдром оказывает дифенин, угнетающий нервно-мышечную передачу. Препарат назначают по 0,05–0,1 мг 3 раза в день (0,15–0,3 мг/сут) в течение 3–4 нед с по-

следующим снижением до поддерживающей дозы (0,05 мг/сут). Неплохие результаты описаны при совместном применении дифенина с глюконатом кальция. После отмены препарата его действие продолжается в течение 2–3 нед [37, 38].

Антиаритмический препарат квинидин (квинин, кардиоквин, квинора) блокирует открытые или инактивированные натриевые каналы, назначается для снижения чрезмерной спонтанной мышечной активности у больных с ХДМ в тестовой дозе 200 мг однократно перорально. При отсутствии идиосинкразии и иных побочных реакций назначается взрослым в суточной дозе 200–300 мг перорально, у детей не применяется. Квинина сульфат (формула Q), оптический изомер квинина, по клиническому эффекту напоминает квинидин, назначается взрослым больным с ХДМ в суточной дозе не более 300 мг/сут, в педиатрии не применяется. Рекомендуется назначение квинина сульфата при выраженной ночной мышечной ригидности. Следует помнить об обязательном динамическом ЭКГ-контроле на фоне приема антиаритмических препаратов. Возможно также применение других антиаритмических препаратов: прокаинамида (проканбида, пронестила), мексилетина (мекситила). Следует помнить, что применение данной группы лекарственных препаратов требует динамического контроля с помощью ЭКГ (предпочтетен ЭКГ-мониторинг по Холтеру) и диспансерного наблюдения у кардиолога-аритмолога (по показаниям).

Flynn (2001) и Vargel (2006) описали опыт успешного применения ботулотоксина типа А (ботокса), производного *Clostridium botulinum*, при блефарофимозе у больных с ХДМ. Препарат вводился в дозе 25–50 ЕД в круговые мышцы глаз 1 раз в 6 мес. Стартовая доза составила 25 ЕД, разделенных на 4–6 периокулярных точек (2,5–10 ЕД на 1 точку). Предложено использовать малые объемы раствора высокой концентрации, чтобы избежать распространения препарата на другие мышцы лица и минимизировать побочные эффекты терапии. Авторы отметили, что ввиду высокого риска развития побочных эффектов (птоза век) дозировка ботулотоксина (ботокса) должна подбираться индивидуально и тщательно. Обязательно обследование больных через 7–14 дней после введения начальной дозы препарата. Vargel (2006) рекомендовал увеличить дозу до 50 ЕД, разделенных на 6 точек, при последующих курсах лечения в случаях низкого эффекта на выраженность блефарофимоза. Важно отметить, что интервал между повторными курсами составляет 6 мес с целью профилактики выработки антител к ботулотоксину типа А. Для минимизации побочных эффектов Flynn (2001) предложил вводить препарат в нижнюю порцию круговых мышц глаз, что позволило достичь значимого функционального и косметического эффекта за счет увеличения апертуры глазной щели. У детей младше 12 лет препарат используется с информированного со-

гласия законных представителей ребенка (родителей, опекунов). У детей старше 12 лет ботулотоксин типа А (ботокс) вводится в дозе как у взрослых.

Витамин Е (600–800 мг/сут) и препараты селена (селенит, селена сульфид, селен форте — до 1,6 мг/сут) уменьшают выраженность миотонической реакции и улучшают процессы релаксации мышц, но эффект терапии на моторные функции минимальный и значимого улучшения мышечной работоспособности не отмечается. Таурин (дибикор), обладающий мембраностабилизирующим действием на миоциты, назначается больным ХДМ по 0,1–0,15 мг/кг/сут в 2 приема за 20 мин до еды. Возможно применение препаратов гинкго билобы (EGb761, танакан, мемоплант и др.) в дозе 120–240 мг/сут в 2–3 приема курсами по 1,5–2 мес [3].

При крампи лечение комплексное, направленное на нормализацию метаболических нарушений. С этой целью назначают: квинина сульфат в дозе 260 мг/сут, карбамазепин 200 мг/сут, фенитоин 300 мг/сут, токаирид 200–400 мг/сут, верапамил 120 мг/сут, витамин Е 400 ЕД/сут, рибофлавин 100 мг/сут, дифенилгидрамин 50 мг/сут, амитриптиллин 25–100 мг/сут, препараты кальция, магния (например, магне В₆).

Двусторонний блефароспазм и двусторонний птоз требуют проведения повторных офтальмохирургических вмешательств. В связи с нарастающими деформациями костей и формированием мышечных и скелетных контрактур больные ХДМ переносят повторные ортопедические операции на конечностях и сухожилиях. При планировании оперативных вмешательств всем больным ХДМ необходима адекватная премедикация для предупреждения вероятного предоперационного стресса и потенциально фетального осложнения общей анестезии — злокачественной гипертермии. Бензодиазепины и барбитураты считаются наиболее уместными для этой цели. У детей предпочтителен оральный, интраназальный или ректальный путь введения препаратов. Применение дантролена с целью премедикации в настоящее время признано необоснованным как по причине выраженных побочных эффектов, так и потому, что при адекватном мониторинге будет своевременным его введение при первых признаках развивающейся злокачественной гипертермии [39, 40]. Неврологу важно своевременно информировать анестезиолога о наличии ХДМ у больного на стадии предоперационной подготовки и планирования оперативного вмешательства и анестезиологического пособия с целью исключения применения триггерных агентов [41, 42].

Прогноз и вопросы медико-социальной реабилитации

Поскольку ХДМ 1А и 2В типов в целом существенно не сокращают продолжительность жизни, экспертами в области наследственных нейромышечных заболеваний подчеркивается необходимость тесного сотрудничества

и преемственности в ведении пациента между медицинским генетиком, педиатром, неврологом, кардиологом, ортопедом и анестезиологом [43–45]. Подчеркивается важность проведения медико-генетического консультирования в семьях с отягощенным наследственным анамнезом, поскольку генетический риск развития ХДМ (заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования) высокий (25%), а прогноз неблагоприятный. Особое внимание необходимо уделять организации образовательных школ и/или интернет-сайтов для пациентов, страдающих ХДМ, и членов их семьи. Поскольку при ХДМ на первый план выступают особенные физические проявления (лицевая дизморфия, деформация костей скелета, мышечные контрактуры и др.) при сохраненном или частично сниженном интеллекте пациенты, несомненно, нуждаются в дополнительной психологической и социальной поддержке. Как при всех

нейромышечных заболеваниях, сопровождающихся мышечными спазмами, при ХДМ существует ятрогенная опасность ввиду склонности к злоупотреблению миорелаксантами, особенно диазепамом (реланиумом, сибазоном), который к тому же имеет низкую эффективность при рассматриваемой патологии. Если пациенты принимают лекарственные препараты, которые обсуждались в настоящей статье, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, они должны быть проинформированы о возможных нежелательных лекарственных явлениях, а также о необходимости незамедлительного обращения к лечащему врачу в случае развития первых признаков побочных эффектов. У 18–20% людей, страдающих ХДМ, отмечается задержка умственного и речевого развития, что требует дополнительных занятий с социальным педагогом и логопедом-дефектологом.

ЛИТЕРАТУРА

- Иллариошкин С.Н. Миотонические синдромы. Обзор. Неврол журн 1998; 6:42–51.
- Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. Нервно-мышечные болезни. СПб.: Гиппократ, 1998. С. 138–144.
- Миотония. Руководство для врачей. Под ред. Н.А. Шнайдер, В.В. Шпраха, С.Ю. Никулиной. М.: НМФ МБН, 2005. 245 с.
- Schwartz O., Jampel R.S. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. Arch Ophthalmol 1962;68:52–7.
- Nicole S., Ben Hamida C., Beighton P. et al. Localization of the Schwartz-Jampel syndrome (SJS) locus to chromosome 1p34-p36.1 by homozygosity mapping. Hum Molec Genet 1995;4:1633–6.
- Navarrete Faubel F.E., Perez Aytes A., Pastor Rosado J. et al. Schwartz-Jampel syndrome type 2 versus Stuve-Wiedemann syndrome. An Esp Pediatr 2002; 56(5):473–4.
- Al-Gazali L.I., Varghese M., Varady E. et al. Neonatal Schwartz-Jampel syndrome: a common autosomal recessive syndrome in the United Arab Emirates. J Med Genet 1996;33(3):203–11.
- Moodley M., Moosa A. Chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome) in South African children. Neuropediatr 1990;21:206–11.
- Ptacek L.J., Johnson K.J., Griggs R.C. Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders. J Med 1993; 328:482–9.
- Reed U.C., Reimao R., Espindola A.A. et al. Schwartz-Jampel syndrome: report of five cases. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60(3):734–8.
- Rosignoli R., Zanini F. Syndrome di Schwartz-Jampe. Minerva Pediatr 1983; 35:509–13.
- Pascuzzi R.M., Gratianne R., Azzarelli B. et al. Schwartz-Jampel syndrome with dominant inheritance. Muscle Nerve 1990;13:1152–63.
- Manikoth P., Nair A.K., Al Khusaiby S.M., Rajab A. Neonatal Schwartz-Jampel syndrome with dense bones. The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology 2005;5(1).
- Arikawa-Hirasawa E., Le A.H., Nishino I. et al. Structural and functional mutations of the perlecan gene cause Schwartz-Jampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia. Am J Hum Genet 2002;70:1368–75.
- Arikawa-Hirasawa E., Wilcox W.R., Le A.H. et al. Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type, is caused by functional null mutations of the perlecan gene. Nat Genet 2001;27:431–4.
- Nicole S., Davoine C.-S., Topaloglu H. et al. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). Nat Genet 2000;26:480–3.
- Pinto-Escalante D., Ceballos-Quintal J.M., Canto-Herrera J. Identical twins with the classical form of Schwartz-Jampel syndrome. Clin Dysmorphol 1997;6(1):45–9.
- Sigaudy S., Moncla A., Fredouille C. et al. Congenital Bowing of the long bones in two fetuses presenting features of Stuve-Wiedemann syndrome and Schwartz-Jampel syndrome type 2. Clin Dysmorphol 1998; 7:257–62.
- Superti-Furga A., Tenconi R., Clementi M. et al. Schwartz-Jampel syndrome type 2 and Stuve-Wiedemann syndrome: a case for «lumping». Am J Med Genet 1998;78:150–4.
- Ho N.C., Sandusky S., Madike V. et al. Clinico-pathogenetic findings and management of chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome): a case report. BMC Neurol 2003;3(1):3.
- Spranger J., Hall B.D., Hane B. et al. Spectrum of Schwartz-Jampel syndrome includes micromelic chondrodysplasia, kyphomelic dysplasia, and Burton disease. Am J Med Genet 2000;94:287–95.
- Al-Gazali L.I. The Schwartz-Jampel syndrome. Clin Dysmorphol 1991;2: 313–22.
- Ben Becher S., El Mabrouk J., Debbiche A. et al. Schwartz-Jampel syndrome (osteochondromuscular dystrophy). Arch Fr Pediatr 1992;49(9):802.
- Stevenson R. Micromelic chondrodysplasia. Proc Greenwood Genet Ctr 1982;1:52–4.
- Viljoen D., Beighton P. Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). J Med Genet 1992;29:58–62.
- Satar Yapicioglu H.M., Yildizdas D., Narli N. et al. Schwartz-Jampel syndrome: three pediatric case reports. Genet Couns 2003;14:353–8.
- Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: генетика, диагностика, профилактика. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2007; 4: 32–6.
- Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: лечение. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2007; 5:30–3.

29. Littleford J.A., Patel M.A., Bose D. et al. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic. *Anest Analg* 1991;72:151–60.
30. Ishpekova B., Rasheva M., Moskov M. Schwartz-Jampel syndrome: clinical, electromyographic and genetic studies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36:91–7.
31. Iwata H., Ozawa H., Kamei A. et al. Siblings of Schwartz-Jampel syndrome with abnormal muscle computed tomographic findings. *Brain Dev* 2000; 22(8):494–7.
32. Баранов В.С. Молекулярная диагностика генных болезней в России: состояние и перспективы. *Вестн Рос АМН* 1993;9:27–31.
33. Bird T.D., Bennett R.L. Why do DNA testing? Practical and ethical implications of new neurogenetic tests. *Ann Neurol* 1995; 38:141–6.
34. Giedion A., Boltshauser E., Briner J. et al. Heterogeneity in Schwartz-Jampel chondrodystrophic myotonia. *Eur J Pediatr* 1997;156(3):214–23.
35. Meola G., Sansone V. Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies. *Neurol Sci* 2000; 21(5):953–61.
36. Pascuzzi R.M. Schwartz-Jampel Syndrome. *Semin Neurol* 1991;11:267–73.
37. Kurihara T. New classification and treatment for myotonic disorders. *Int Med* 2005;44(10):1027–32.
38. Kwiecinski H., Ryniewicz B., Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 1992;86(4):371–5.
39. Schulman S. Malignant hyperthermia and pediatric anesthesia. *Semin Anesth* 1993;12:54–64.
40. Schutte J.K., Gerbershagen M.U., Wappler F. Anaesthesia associated rhabdomyolysis. Diagnosis, therapy and prevention of skeletal muscle breakdown. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006;41(7–8):454–61.
41. Шнайдер Н.А., Шнайдер В.А. Организация работы и роль консультанта-невролога в профилактике неврологических осложнений общей анестезии. Методическое пособие. Красноярск: Издательство КрасГМА, 2003. 96 с.
42. Wadlund D.L. Prevention, recognition, and management of nursing complications in the intraoperative and postoperative surgical patient. *Nurs Clin North Am* 2006;41(2):151–71.
43. Яхно Н.Н. Наследственные заболевания в неврологии. *Врач* 1999;6:15–9.
44. Mankodi A., Thornton C.A. Myotonic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2002;15(5):545–52.
45. Russell S.H., Hirsch N.P. Anaesthesia and myotonia. *Br J Anaesth* 1994;72:210–6.

Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей

А.Л. Куренков¹, С.С. Никитин², Б.И. Бурсагова¹, Л.М. Кузенкова¹

¹ФБГУ Научный центр здоровья детей РАМН;

²НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Контакты: Алексей Львович Куренков alkurenkov@gmail.com

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — заболевание периферических нервов аутоиммунной природы, поражающее как взрослых, так и детей. В основу статьи положен анализ 5 случаев ХВДП у детей в возрасте от 5 до 17 лет (3 девочки и 2 мальчика) с продолжительностью наблюдения от 3 до 6 лет. Подробно рассмотрены варианты клинической картины и электромиографических изменений на разных этапах развития заболевания. Прослежено течение заболевания на фоне терапии кортикостероидами, препаратами внутривенного иммуноглобулина человека и при использовании плазмафереза. Результаты собственных наблюдений сопоставляются с исследованиями других авторов. При рассмотрении диагностики и вариантов лечения ХВДП у детей делается акцент на необходимости обязательного соблюдения международных стандартов для минимизации ошибок в дифференциальной диагностике, ведении таких больных и формировании прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, электромиография, терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина человека, кортикостероиды, плазмаферез

Specific features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children

A.L. Kurenkov¹, S.S. Nikitin², B.I. Bursagova¹, L.M. Kuzenkova¹

¹Research Center of Child Health, Russian Academy of Medical Sciences;

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an autoimmune peripheral neuropathy that affects both adults and children. The basis for the paper is the analysis of 5 cases of CIDP in children (3 girls and 2 boys) aged 5 to 17 years, followed up for 3 to 6 years. The types of its clinical picture and electromyographic changes at different disease stages are considered in detail. The course of the disease is traced during therapy with corticosteroids and intravenous human immunoglobulin and plasmapheresis. The results of the authors' observations are compared with those of investigations conducted by other authors. The consideration of the diagnosis of CIDP and its treatment options focuses on that the international standards must be necessarily met to minimize errors in its differential diagnosis and management of these patients, and to make the prognosis for the disease.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, electromyography, intravenous human immunoglobulin therapy, corticosteroids, plasmapheresis

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — заболевание периферических нервов аутоиммунной природы, поражающее как взрослых, так и детей. Распространенность ХВДП, оцененная по данным большой популяции взрослых, составляет 1,0–1,9 на 100 тыс. человек. В этой же популяции частота случаев ХВДП среди пациентов до 20 лет была значительно меньше — 0,48 на 100 тыс. [1]. При анализе возрастного распределения встречаемость ХВДП в японской популяции была следующей: в группе от 0 до 15 лет — 0,06, в возрасте 15–55 лет — 0,4 и среди лиц 55 лет и старше — 0,73 на 100 тыс. [2]. В упомянутом выше исследовании в возрастной группе 0–9 лет получены более высокие цифры — 0,23 на 100 тыс., а в группе 10–19 лет — 0,48 [1]. Описаны случаи конгенитальной [3] и неонатальной ХВДП [4]. Представления о ХВДП у детей как о заболевании, сходном по своим механизмам с формами

у взрослых, но встречающемся реже, основаны на работах, охватывающих небольшое число пациентов, и даже на описаниях отдельных случаев [5].

В основу статьи положен анализ 5 случаев ХВДП у детей (3 девочки и 2 мальчика) в возрасте от 5 до 17 лет с продолжительностью наблюдения от 3 до 6 лет (см. таблицу). Диагноз ХВДП устанавливался в разных клиниках России, там же проводилось начальное лечение; в последующем все пациенты в разные периоды госпитализировались в отделение психоневрологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН. У 2 пациентов дебют болезни пришелся на первое десятилетие жизни (5 лет), в остальных 3 случаях — на возраст 10–12 лет.

Начало заболевания ни в одном случае нельзя было четко связать с интеркуррентными инфекциями, травмами или оперативным лечением. Клинические проявления заболевания были в целом типичными для ХВДП. В дебюте обычно отмечались слабость мышц

дистальных и проксимальных отделов конечностей, нарушение походки, а также чувствительные нарушения в виде онемения дистальных отделов рук и ног. Заболевание во всех случаях характеризовалось медленным, прогрессирующим течением. У 1 пациента (в нашем случае пример 2) дистальные парезы сопровождались глазодвигательными нарушениями в дебюте. Большинству детей было проведено нейрофизиологическое обследование, анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Клинические и электромиографические (ЭМГ) характеристики обследованных детей представлены в таблице.

Анализ начала заболевания показал, что у 4 пациентов основные клинические изменения становились очевидными уже в течение 4–8 нед от появления первых симптомов, причем во всех случаях причиной обращения к врачу было нарушение походки ребенка.

Сроки постановки окончательного диагноза варьировали от 3 мес до 1 года. У 3 пациентов (примеры 2, 3, 4) диагноз аутоиммунного заболевания периферических нервов был заподозрен уже на 8–12-й неделях болезни и проведенные ЭМГ-исследования выявили генерализованные изменения по демиелинизирующему типу в виде снижения скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторным и сенсорным волокнам. В совокупности с клиническими изменениями это послужило основанием постановки диагноза ХВДП. У 2 пациентов (примеры 1 и 5), чтобы поставить диагноз, потребовалось больше времени (12 и 9 мес от начала первых симптомов соответственно).

Всем больным по мере установления диагноза ХВДП в качестве стартовой терапии назначались кортикостероиды (КС). На разных этапах дополнительно назначали препараты внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ) и плазмаферез (ПФ). Эффект как от КС, так и в ее комбинации с ВВИГ и ПФ с разной степенью компенсации неврологического дефекта был отмечен независимо от того, на каких сроках болезни было начато лечение.

Ниже приведены 2 клинических примера, в которых наиболее полно отражены характерные черты течения ХВДП у детей.

Клинический пример 1. Пациентка К., 17 лет, беременность у матери протекала с угрозой прерывания на 9-й и 30-й неделях, роды в срок, самостоятельные. Масса при рождении 3100 г, длина 51 см. С рождения наблюдалась неврологом по месту жительства с диагнозом: перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС), синдром двигательных нарушений (нижний монопарез справа). В возрасте 11 лет появились жалобы на онемение и снижение чувствительности в левой стопе, нарушение походки и слабость дистальных мышц обеих ног. С учетом перинатального анамнеза невролог по месту жительства поставил диагноз: резидуальная энцефалопатия, нижний парапарез, выраженнее слева. Назначен актовегин

по 2,0 мл № 10, внутримышечно. Через 4 нед наблюдения отмечено улучшение состояния, и в течение года пациентка к неврологу не обращалась. В возрасте 12 лет снова появились жалобы на онемение в стопах, слабость в дистальных отделах ног, затруднение при ходьбе и дополнительно присоединилась симптоматика в руках в виде снижения чувствительности в кистях. Симптомы нарастали в течение 3 нед по «восходящему» типу. Обследована по месту жительства. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга патологии не выявила. Впервые проведено ЭМГ-исследование, выявившее снижение СРВ по периферическим моторным нервам, и был поставлен диагноз ХВДП.

За все время последующего наблюдения пациентка перенесла 5 обострений. Течение заболевания и способы терапии пациентки К. (пример 1) приведены на рис. 1.

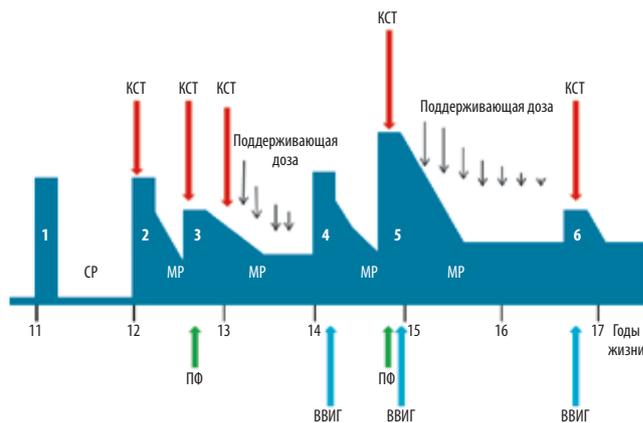


Рис. 1. Схема течения ХВДП пациентки К. (пример 1). Здесь и на рис. 4: ■ — обострения; СР — спонтанная ремиссия; МР — медикаментозная ремиссия; КСТ — кортикостероидная терапия в максимальной дозе; Поддерживающая доза — преднизолон per os в уменьшенной или поддерживающей дозе; ПФ — плазмаферез; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин человека

Второе обострение купировалось коротким курсом КСТ, давшим четкую положительную динамику: преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела с последующей быстрой отменой препарата в течение 3 нед по достижении клинического эффекта. Следует отметить, что моторные функции на фоне лечения существенно улучшились, но полностью не восстановились, продолжительность неполной ремиссии составила 6 мес.

При 3-м обострении, помимо КСТ в тех же дозах, дополнительно был проведен курс ПФ. КСТ уже была более продолжительной. В результате лечения достигнута неполная ремиссия, но на этот раз продолжительностью в 2 раза больше — 1 год 2 мес. Доза преднизолона постепенно снижена до полной отмены, что привело через 2 нед к 4-му обострению. В этот момент впервые в лечении была использована монотерапия

Клинические характеристики ХВДП у детей в дебюте заболевания

Пациент пол	Возраст начала	Симптомы в дебюте болезни	Время постановки диагноза от начала появле- ния симптомов	ЭМГ- характеристика	Результаты анализа ЦСЖ	Стартовая терапия/ эффект	Число обострений за время наблюдения	Продолжительность наблюдения, лет
1. К., жен.	11 лет	Восходящее онемение и снижение чувствительности в ногах, нарушение походки, слабость мышц ног; через 6 нед развитие ступня	1 год	СРВ, м/с: С — 13 М — 14 И — нет ответа Блоки проведения	Не проводилась	Преднизолон по 1,5 мг/кг с быстрой отменой в течение месяца / улучшение	6	6,5
2. Кл., жен.	5 лет	Двоение, нарушение походки и слабость мышц ног; в течение 4–6 нед развитие ступня	5 лет	СРВ, м/с: С — 45 М — 12 Б — 22 Сч — 40 И — нет ответа Блоки проведения, дисперсия М-ответа	Не проводилась	Метипред в/в с быстрой отменой на фоне улучшения	4	6
3. С., муж.	5 лет	Нарушение походки, слабость мышц ног; в течение 6 нед развитие ступня	3 мес	СРВ, м/с: С — 44 Сч — 34 М — 16 И — нет ответа Блоки проведения, дисперсия М-ответа	Белково- клеточная диссоциация	Метипред в/в с быстрой отменой на фоне улучшения	2	1
4. Курт., муж.	12 лет	Онемение в стопах и руках, нарушение походки, слабость дистальных мышц в руках и ногах в течение 8 нед	6 мес	СРВ, м/с: С — 26 М — 16 И — нет ответа Блоки проведения, дисперсия М-ответа	Белково- клеточная диссоциация	Преднизолон с постепенной отменой на фоне улучшения	2	6
5. Ир., жен.	11 лет	Снижение болевой чувствительности, онемение в кистях и стопах, нарушение походки, слабость дистальных мышц конечностей в течение 4 нед	9 мес	СРВ, м/с: С — 32 М — 25 И — 17 Блоки проведения	Белково- клеточная диссоциация	Дексаметазон с быстрой отменой на фоне улучшения	2	3

Примечание. ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; СРВ — скорость распространения возбуждения; С — средний нерв; М — малоберцовый нерв; Б — большеберцовый нерв; И — икроножный нерв; Сч — СРВ по чувствительным волокнам срединного нерва.

ВВИГ (интратект) в дозе 2 г/кг, что привело к неполной ремиссии длительностью 8 мес, в течение которых пациентка не получала никакого патогенетического лечения.

Очередное, 5-е обострение было самым тяжелым за все время наблюдения: пациентка не могла самостоятельно передвигаться и обходиться без посторонней помощи из-за выраженного вялого тетрапареза. Госпитализирована в НЦЗД РАМН, где с учетом тяжести состояния и частоты обострений ХВДП был проведен курс ПФ с последующим назначением КС в дозе 1,5 мг/кг массы тела, а в связи с отсутствием значимого положительного эффекта в течение 4 нед дополнительно проведен курс ВВИГ (интратект) в дозе 2 г/кг. Интенсивная терапия при 5-м обострении дала более продолжительный результат: неполная, но также значимая медикаментозная ремиссия на фоне поддерживающей дозы преднизолона 10 мг через день продолжалась почти 2 года. На данном этапе с родителями девочки обсуждался вопрос о необходимости повторных курсов ВВИГ для поддержания достигнутого результата, однако лечение оказалось невозможным в связи с отсутствием финансовых возможностей. Следует отметить, что в этой ситуации безусловно оправдано продолжительное лечение КС в меньших дозах с присоединением препарата 2-й линии — азатиоприна в дозе 100 мг/сут, целесообразность назначения которого была уже очевидна после 2-го или 3-го обострения (на фоне терапии оставался значимый неврологический дефицит). Однако родители пациентки отказались от назначения азатиоприна в связи с его возможными отрицательными эффектами. Прием преднизолона в поддерживающей дозе 10 мг через день и недостаточно жесткое соблюдение безуглеводной диеты привели к увеличению массы тела, появлению акне и стрий на бедрах. Пациентка самостоятельно приняла решение и отменила КСТ, что через несколько недель привело к очередному, 6-му обострению. Для его купирования вновь была назначена комбинация ВВИГ и КС. Удалось добиться значимой, но неполной ремиссии. В дальнейшем пациентка выбыла из-под нашего наблюдения.

Клинический пример 2. Пациентка Кл., 11 лет 9 мес. от 2-й беременности (первая беременность — сын, 15 лет, здоров), протекавшей с отеками нижних конечностей в III триместре, нормальные срочные роды. Масса при рождении 3050 г, длина 49 см. Раннее психомоторное развитие — без особенностей. В анамнезе — ветряная оспа.

В возрасте 5 лет на фоне полного благополучия у пациентки развивается диплопия с ограничением движения левого глазного яблока кнаружи, а в течение последующих 3 нед развивается слабость мышц ног с нарушением походки. МРТ головного мозга отклонений от нормы не выявила. Пациентка была госпитализирована в Клиническую инфекционную больни-

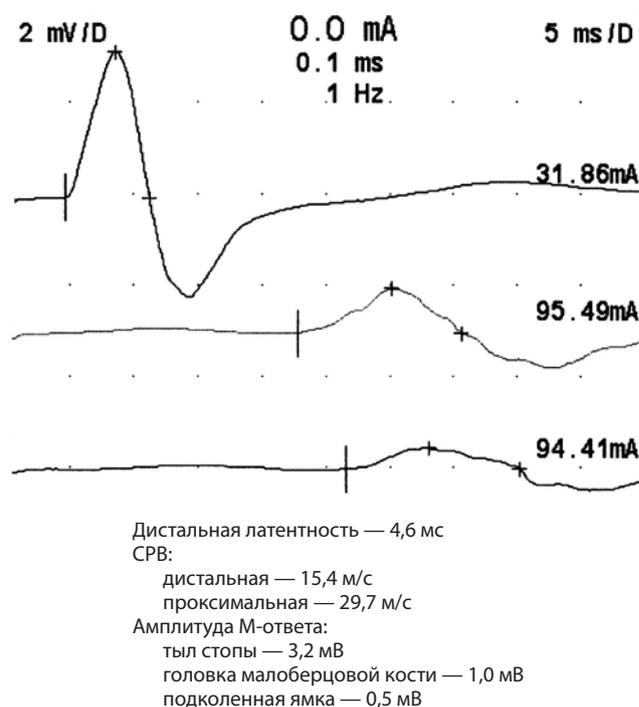


Рис. 2. Результаты ЭМГ-исследования пациентки Кл. (пример 2, дебют заболевания). Стимуляция правого малоберцового нерва в 3 точках (тыл стопы, головка малоберцовой кости, подколенная ямка) в дебюте заболевания. Отведение с короткого разгибателя пальцев стопы. Отмечается выраженное снижение СРВ, незначительное увеличение дистальной латентности М-ответа, снижение амплитуды с проксимальных точек стимуляции

цу № 1 г. Москвы с направительным диагнозом: вялый нижний парапарез. В связи с подозрением на полинейропатию была проведена электронейромиография (ЭНМГ), выявившая генерализованное демиелинизирующее поражение периферических нервов с преимущественным вовлечением нервов ног (рис. 2 и 3).

При остром начале заболевания девочка была консультирована в Медико-генетическом научном центре РАМН, исключена демиелинизирующая наследственная моторно-сенсорная нейропатия (тип 1А) — не обнаружена дупликация на хромосоме 17p11.2-p12. С учетом острого начала заболевания пациентке был поставлен диагноз: синдром Гийена—Барре (СГБ), но при этом был назначен метипред в дозе 8 мг/сут продолжительностью приема 4 нед с постепенным снижением вплоть до отмены на фоне улучшения состояния. Достигнутое улучшение было расценено как выздоровление. Удовлетворительное состояние отмечалось в течение последующих 5 лет, хотя родители отметили снижение общей двигательной активности ребенка. Повторная ЭМГ не проводилась.

В возрасте 10 лет вновь появилась слабость дистальных отделов ног и впервые — дистальное онемение в руках, ногах и изменения почерка. Консультирована в Университетской детской клинике г. Цюриха (Швейцария), где методом ЭМГ были выявлены признаки генерализованной демиелинизирующей поли-

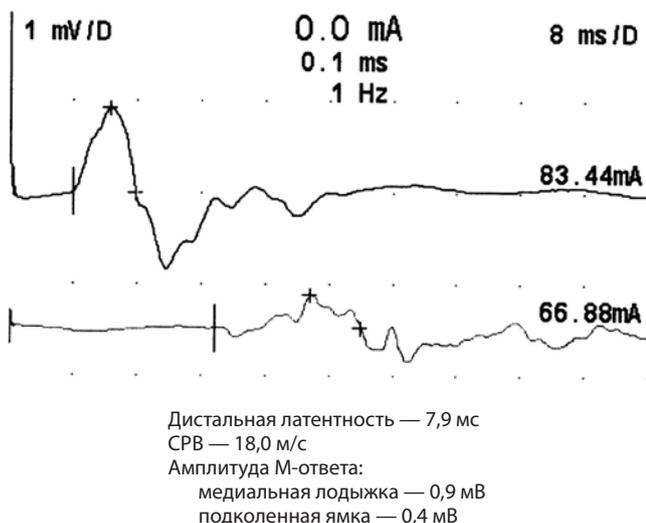


Рис. 3. Результаты ЭМГ-исследования пациентки Кл. (пример 2, дебют заболевания). Стимуляция правого большеберцового нерва в 2 точках (медиальная лодыжка, подколенная ямка). Отведение с мышцы, отводящей большой палец стопы. Отмечается увеличение дистальной латентности М-ответа, выраженное снижение СРВ, резкое снижение амплитуды М-ответа, увеличение длительности М-ответов и изменение их формы

нейропатии с поражением моторных и сенсорных нервных волокон, на основании чего был поставлен диагноз ХВДП. Пациентке был проведен курс пульс-терапии метипредом в дозе 250 мг № 4, внутривенно, затем по 125 мг № 1 и 80 мг № 1, с последующим пероральным приемом в дозе 16 мг в течение 2 дней, 14 мг в течение еще 2 дней и с дальнейшим снижением (по 2 мг через день) до полной отмены. Такая схема КСТ привела к кратковременному положительному эффекту, но восстановление осталось неполным: пациентка с трудом вставала на пятки, быстро уставала.

Течение заболевания и методы терапии у пациентки Кл. (пример 2) приведены на рис. 4.

Через 4 мес, несмотря на проведенное лечение, развивается очередное обострение — увеличивается слабость проксимальных и дистальных отделов ног,

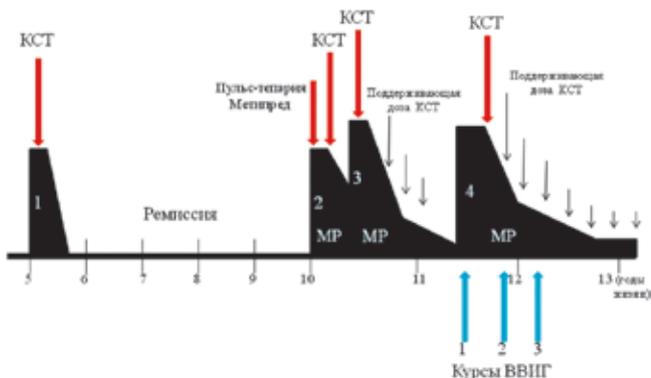


Рис. 4. Схема течения ХВДП у пациентки Кл. (пример 2)

слабость кистей. При этом, так же как и в дебюте болезни, изменения нарастали быстро и достигли своего максимума в течение 20 дней от момента начала обострения. Пациентка была консультирована в НЦЗД РАМН. При осмотре: ходит с трудом, не стоит на носках и пятках, встает со стула с помощью рук, сухожильные рефлексы с рук и ног не вызываются. Впервые были выявлены нефиксированные контрактуры голеностопных суставов, что свидетельствовало о длительно сохраняющемся дистальном парезе стоп. ЭМГ выявила генерализованное демиелинизирующее поражение как моторных, так и сенсорных волокон периферических нервов; регистрировались блоки проведения в проксимальных сегментах нервов, изменение формы и дисперсия М-ответов (рис. 5–7). Была незамедлительно начата КСТ преднизолоном в дозе 1,5 мг/кг/сут в 1 прием по схеме через день.

На фоне КСТ через 1,5 мес была отмечена четкая положительная динамика в виде нарастания силы мышц конечностей; появилось тыльное сгибание стоп; девочка смогла впервые встать на носки и с корточек без дополнительной опоры; сухожильные рефлексы с рук и ног по-прежнему не вызывались. Через 5 мес на фоне снижения дозы преднизолона до поддерживающей (20 мг/сут) клинически продолжалась положительная динамика — увеличивалась сила мышц рук и ног. По данным ЭМГ: уменьшились изменения дистальной латентности и увеличились значения амплитуды М-ответов, увеличилась СРВ по периферическим двигательным и чувствительным нервам. Однако появились начальные проявления синдрома Кушинга в виде округления лица, гипертрихоза, что явилось причиной самостоятельного прекращения приема преднизолона в поддерживающей дозе.

В течение 1 года и 1 мес от момента купирования 3-го обострения субъективно состояние было удовлетворительным, но при этом родители отмечали, что общая двигательная активность ребенка значительно снизилась: не участвует в общих играх с другими детьми из-за снижения толерантности к физическим нагрузкам, а также наличия парезов и контрактур голеностопных суставов. В возрасте 11 лет 5 мес отмечено очередное (4-е) обострение. Госпитализирована в НЦЗД РАМН. При осмотре: объем активных движений ограничен (плохо ходит на носках, не стоит на пятках, не встает со стула без помощи рук), контрактуры голеностопных суставов. Пациентке был назначен 5-дневный курс ВВИГ (интратект) в дозе 2,0 г/кг массы тела. Положительная динамика на лечение была недостаточной, поэтому через 1 мес после введения ВВИГ было решено назначить преднизолон по 60 мг (1,5 мг/кг/сут) ежедневно *per os*, однократно утром. Параллельно с этим с интервалами в 6 нед были дополнительно проведены 2 курса ВВИГ (интратект) в суммарной дозе 2,0 г/кг массы тела с четким положительным эффектом. Доза преднизолона постепенно

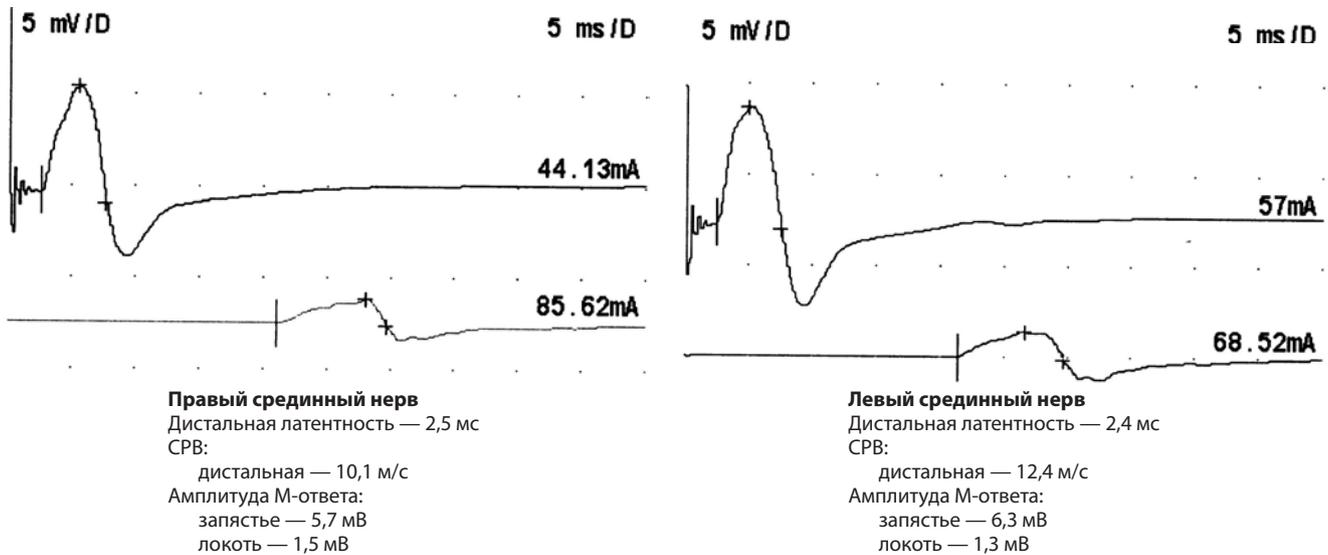


Рис. 5. Результаты ЭМГ-исследования пациентки Кл. (случай 2, обострение 3). Стимуляция срединного нерва в 2 точках (запястье, локоть) с обеих сторон. Отведение с мышцы, отводящей I палец кисти. Отмечается значительное увеличение дистальной латентности, выраженное снижение СРВ и наличие блоков проведения импульса

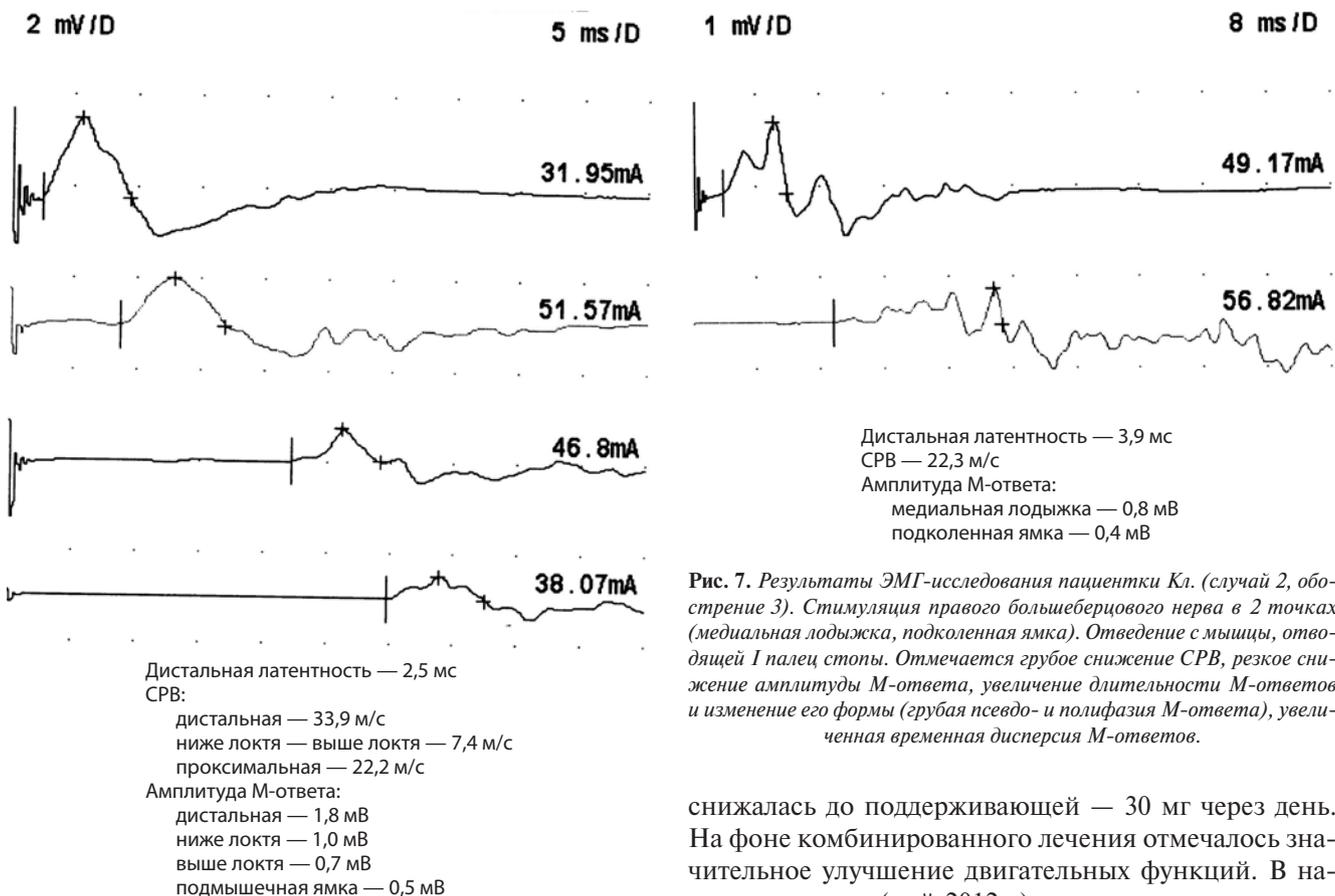


Рис. 6. Результаты ЭМГ-исследования пациентки Кл. (случай 2, обострение 3). Стимуляция правого локтевого нерва в 4 точках (запястье, ниже локтя, выше локтя, подмышечная ямка). Отведение с мышцы, отводящей V палец кисти. Отмечаются резкое снижение СРВ и искажение формы М-ответов, что связано с повышенной временной дисперсией при стимуляции в области локтя и подмышечной ямки

Рис. 7. Результаты ЭМГ-исследования пациентки Кл. (случай 2, обострение 3). Стимуляция правого большеберцового нерва в 2 точках (медиальная лодыжка, подколенная ямка). Отведение с мышцы, отводящей I палец стопы. Отмечается грубое снижение СРВ, резкое снижение амплитуды М-ответа, увеличение длительности М-ответов и изменение его формы (грубая псевдо- и полифазия М-ответа), увеличенная временная дисперсия М-ответов.

снижалась до поддерживающей — 30 мг через день. На фоне комбинированного лечения отмечалось значительное улучшение двигательных функций. В настоящее время (май 2012 г.) девочка продолжает получать поддерживающую дозу преднизолона — 30 мг через день. На фоне лечения отмечается отсутствие чувствительных симптомов, сила в мышцах рук — до 5 баллов, сохраняется дистальный парез разгибателей стопы (3–4 балла). Сухожильные рефлексы с конеч-

ностей отсутствуют. Проводимые регулярные занятия с методистом по лебечной физкультуре привели к уменьшению выраженности контрактур голеностопных суставов. Соблюдает жесткую безуглеводную диету. Из побочных эффектов КСТ отмечается незначительный гирсутизм. В ближайшее время планируется госпитализация ребенка для проведения контрольного обследования и коррекции терапии.

Обсуждение

По данным литературы, у 20% больных с ХВДП первые симптомы болезни отмечались до 20 лет [6], в то время как при рассмотрении группы из 92 пациентов у 10 диагноз был установлен в возрасте до 10 лет [7]. Точное начало болезни часто установить трудно, тем более у ребенка, поскольку начальные симптомы минимальны в проявлениях и, как правило, нарастают крайне медленно. Приведенные данные литературы [8, 9] и наши собственные наблюдения показали, что в большинстве случаев дебют ХВДП приходится на возраст до 10 лет. Установление диагноза ХВДП всегда представляет значительные трудности у взрослых, тем более у детей.

Начало ХВДП часто связывают с интеркуррентными инфекциями или с иммунизацией, так у 33–57% детей развитие болезни отмечалось в течение месяца после перенесенной инфекции или вакцинации [8, 10]. Описан дебют ХВДП через несколько дней или недель после инфекций верхних дыхательных путей [11, 12], инфекции ЖКТ, травм и хирургических вмешательств [13]. Следует отметить, что у детей с острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ОВДП) инфекционные события предшествуют болезни в большем числе случаев — до 60–80% случаев [14]. В случаях, оказавшихся в зоне нашего внимания, ХВДП развивалась без каких-либо предшествующих инфекций или иных событий.

Течение ХВДП может быть разным: в дебюте заболевание может протекать бессимптомно в течение нескольких месяцев или, наоборот, развитие симптомов может быть быстрым с повторными острыми эпизодами [15]. Самыми распространенными жалобами, с которыми дети с ХВДП приходят к врачу, являются нарушения походки и частые падения. Это связано с нарушением преимущественно двигательной иннервации проксимальных и дистальных мышц нижних конечностей, что прослеживалось и в нашей группе пациентов (см. таблицу), а также с тем, что чувствительные расстройства у детей менее очевидны. Слабость мышц верхних конечностей, тремор рук, атаксия также наблюдаются у ряда пациентов. Сухожильные рефлексы всегда снижены или отсутствуют [14, 16, 17]. По крайней мере 1/3 детей с ХВДП имеет расстройства чувствительности — парестезии, дизестезии, нарушения глубокой чувствительности и др. [12, 14, 15, 17, 18]. Поражение черепных нервов, слабость дыхательной

мускулатуры, дисфункция вегетативной нервной системы не являются типичными проявлениями у детей, однако в даже в небольшой серии наших наблюдений в 20% случаев (1 больной из 5) в дебюте болезни отмечалось вовлечение глазодвигательных нервов (см. таблицу).

Сопоставление симптомов и особенностей течения ХВДП взрослых и детей проводилось несколькими коллективами [8, 15, 19–21]. В целом авторы сходятся во мнении, что некоторые отличия ХВДП у детей относительно взрослых все же существуют: 1) начальные симптомы проявляются более ярко и развиваются быстрее; 2) чаще всего заболевание проявляется нарушением походки; 3) первые неврологические проявления у детей более выражены, чем у взрослых; 4) ремиттирующее течение встречается у детей чаще, чем у взрослых; 5) у детей заболевание имеет более благоприятный прогноз. В представленных 5 случаях это находит свое подтверждение только для первых четырех пунктов. Суждение относительно более благоприятного прогноза ХВДП у детей наш опыт подтвердить не может, поскольку продолжительность наблюдения была небольшой, а подходы к лечению (см. ниже) не соответствовали международным стандартам.

Несмотря на то, что, так же как и у взрослых, у детей имеется относительно медленное развитие заболевания, в 16% случаев заболевание может иметь острое начало (т. н. ХВДП с острым началом), не отличимое от СГБ (ОВДП) [19], что и продемонстрировано в примере 2. Разграничение ХВДП и СГБ в этой ситуации является достаточно трудным, если вообще возможным. Некоторые авторы считают, что уточнение анамнеза с выявлением слабости лицевых мышц и дыхательной мускулатуры, болевых расстройств, дисфункций вегетативной нервной системы в большей степени указывает на ОВДП [14, 16]. Отличительной особенностью ХВДП по сравнению с СГБ является отчетливый эффект КСТ, которая при ОВДП не только не эффективна, но также удлиняет процесс восстановления и способствуют формированию стойкого двигательного дефицита. В примере 2, был установлен диагноз СГБ и ошибочно назначен метипред. В соответствии с международными рекомендациями назначение КСТ в этом случае является некорректным в связи неэффективностью данного вида терапии при этой патологии [22]. Положительный и быстрый эффект КСТ тем более должен был насторожить врача в пользу иного типа заболевания, а именно хронической аутоиммунной патологии — ХВДП, возможно с острым началом [19].

В примере 1 начало болезни, с учетом анамнеза, было расценено как проявление резидуальных изменений, а назначение препарата (актовегин), не влияющего патогенетические механизмы такого заболевания как ХВДП, совпало со спонтанной ремиссией, что почти на год отстрочило установление правильного диагноза. Клинический анализ симптомов, выходящих

за рамки резидуальных изменений, должен был насторожить врача в плане поражения периферических нервов, и пациента следовало направить на ЭМГ-исследование.

Считается, что сегодня три метода могут помочь в диагностике классических форм ХВДП: ЭМГ, анализ ЦСЖ и МРТ с визуализацией корешков спинного мозга [10]. Биопсия нерва применяется только в сложных диагностических случаях и не является обязательной для установки диагноза ХВДП. У детей биопсия используется исключительно в случаях, когда иные диагностические подходы оказались безрезультатными [16]. Тем не менее известно, что при ХВДП аутоиммунные воспалительные процессы опосредованы нарушениями как на клеточном, так и на гуморальном звене иммунной системы. Проявления демиелинизации могут наблюдаться на любом отрезке периферического нерва от спинномозговых корешков до его дистальных участков. Помимо демиелинизации в биоптатах икроножного нерва были выявлены воспалительные инфильтраты и отек подболобочного пространства нерва. Хроническое течение болезни может ассоциироваться с формированием «луковичной головки», что связано с пролиферацией Шванновских клеток при повторяющихся процессах демиелинизации и ремиелинизации [8, 15, 16, 23].

Морфологические изменения периферических нервов находят свое отражение в результатах нейрофизиологических исследований, которые отличаются значительным многообразием. При ЭМГ-исследовании у детей с ХВДП определяются все признаки демиелинизирующей полиневропатии с неравномерным поражением разных нервов и даже с неодинаковым страданием одноименных нервов правой и левой конечности. Демиелинизирующий паттерн при ХВДП включает [10, 16, 24]:

- увеличение дистальной латентности М-ответа и латентности сенсорного ответа нерва;
- значительное снижение СРВ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов;
- изменение формы М-ответа с появлением полифазных и/или псевдополифазных ответов;
- значительное увеличение длительности М-ответа за счет повышения дисперсии проведения импульса по двигательным волокнам разного диаметра, что особенно ярко проявляется для ответов на стимуляцию проксимальных точек периферического нерва;
- наличие блока проведения импульса, оцениваемого по падению амплитуды и площади М-ответа в проксимальной точке стимуляции по отношению к дистальной;
- выраженные отличия показателей М-ответов и степени снижения СРВ на разных нервах или на разных участках одного нерва;
- выраженное увеличение латентности F-волн или их отсутствие в результате блока проведения на проксимальном отрезке или корешке нерва.

При анализе ЦСЖ у детей с ХВДП обычно выявляется белково-клеточная диссоциация, которая определяется увеличением концентрации белка более чем 35 мг/дл и наличием числа лейкоцитов менее 10 в 1 мм³. В нескольких наблюдениях у детей с ХВДП средний уровень белка в ЦСЖ находился в пределах 194–197 мг/дл [14, 18, 21]. Однако не все дети с ХВДП имеют повышение уровня белка в ЦСЖ и наличие белково-клеточной диссоциации не является специфичным ни для ХВДП, ни для синдрома ОВДП [16]. В прослеженных нами случаях (3 из 5) также было выявлено повышение уровня белка в ЦСЖ и наличие белково-клеточной диссоциации. Если в анализе имеется значительный плеоцитоз, то диагноз ХВДП вызывает сомнения и необходимо рассматривать другие причины заболевания.

При проведении МРТ спинного мозга у детей с ХВДП может быть обнаружен отек (утолщение) спинномозговых корешков [25]. Такое изменение размера спинномозговых корешков, вероятно, связано с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие воспалительного процесса, что дополнительно сопровождается накоплением контраста [16, 18].

У взрослых пациентов с ХВДП для диагностики может иметь значение определение сывороточных аутоантител (например, антиганглиозидных антител, антител к основному белку миелина и др.), однако для детей имеются только отдельные публикации по данной проблеме [5] и этот тест пока не стал рутинной процедурой [15].

В случае медленно прогрессирующего течения ХВДП, жалобы ребенка на утомляемость, появление неспецифичных симптомов в виде нарушения походки, дистальной слабости с наличием умеренных сенсорных нарушений в первую очередь настораживает в плане наследственной патологии. Семейный анамнез с осмотром ближайших родственников часто позволяет избежать ошибки и назначения преднизолона пациенту с наследственной патологией [17]. Дифференциальный диагноз ХВДП у детей проводится с наследственными формами моторно-сенсорной полинейропатии типа 1A, 1B, X, обусловленными мутациями в генах *PMP22*, *P0* и коннексине-32. В случаях подозрения на наличие у подростка наследственной нейропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления обнаруживается мутация в гене *PMP22*, кодирующем синтез периферического миелина, что объясняет эпизоды внезапно возникающей слабости (обычно в зоне иннервации 1–2 нервов), ошибочно рассматриваемые как ХВДП. В примере 2 сразу было проведено генетическое исследование, исключившее наследственную патологию, хотя быстрота развития симптомов и их симметричность однозначных оснований для проведения ДНК-исследований не давало. При дифференциальном диагнозе с другим наследственным прогрессирующим заболеванием, проявляющимся мышечной слабостью

стью, — спинальной амиотрофией — не следует полагаться только на результаты исследований мышц игольчатыми электродами, которые на определенной стадии болезни бывает сложно отличить от изменений при ХВДП, особенно в случаях протекающих более года. Следует обязательно провести стимуляционное исследование периферических нервов. Дифференциально-диагностическим критерием является изменение СРВ: значительное снижения СРВ характерно для ХВДП, нормальные показатели — для спинальной амиотрофии. Важным аргументом в пользу ХВДП является повышение белка в ЦСЖ (норма < 35 мг/дл), не характерное для спинальной амиотрофии.

Основными клиническими признаками, отличающими ХВДП от наследственных заболеваний, являются ремиттирующий характер течения болезни с ремиссией, непосредственно связанной с терапией, если таковая проводилась. Такая особенность течения заболевания говорит о необходимости повторного осмотра ребенка в динамике, иногда с проведением повторных ЭНМГ-исследований, тем более что ряд авторов подчеркивают возможность существования субклинических форм ХВДП [10].

Наблюдение за развитием острых и хронических воспалительных демиелинизирующих поражений периферических нервов привело к смене представлений о том, что считать периодом хронизации. Сегодня ухудшение состояния пациента в течение 2 мес и более считается достаточным для того, чтобы отнести процесс к категории хронических [8, 26, 27]. Этот критерий крайне важен при дифференциальной диагностике ОВДП и ХВДП с острым началом. Так, для ОВДП характерно быстрое нарастание симптоматики, но при этом течение болезни чаще монофазное и имеет относительно благоприятный прогноз. В то время как при ХВДП, чаще всего по истечении 4–6 нед наблюдения, не отмечается характерного самоограничения прогресса болезни, или при наличии улучшения наблюдаются колебания и ухудшение состояния [6, 8, 12]. При необходимости пересмотра диагноза ОВДП на ХВДП определенную помощь может оказать исследование мышц проксимальных и дистальных отделов рук и ног игольчатыми электродами: регистрация денервационной активности в большей степени характерна для хронического, а не острого процесса [28, 29]. В особо спорных случаях рекомендовано проведение биопсии нерва с обнаружением типичных признаков воспаления и демиелинизации нервных волокон. Выявление в биоптате амилоидных скоплений, признаков васкулита и накопления атипичного материала в Шванновских клетках — все это требуют исключения ХВДП и проведения дальнейшего диагностического поиска.

При проведении дифференциального диагноза ХВДП у детей обязательными критериями исключения являются деформация кистей и стоп, наличие ретинита, пигментных пятен, ихтиоза, прием токси-

ческих лекарственных препаратов в анамнезе или возможный контакт с токсинами, способными вызвать полинейропатию. К результатам лабораторных исследований, исключающих ХВДП, относятся низкий уровень холестерина (при условии назначения взрослым и детям статинов), обнаружение избытка порфириногена в моче, повышение содержания общих порфиринов и их предшественников в моче и кале, снижение содержания витамина B₁₂ и обнаружение следов тяжелых металлов.

Лечение

Патогенетическое лечение ХВДП у детей рекомендуется начинать как можно раньше, т. е. как только диагноз поставлен или имеются подозрения на наличие ХВДП при отсутствии иных диагностических соображений. В свете аутоиммунной природы заболевания терапевтическими мероприятиями первой линии считается внутривенная иммунотерапия с применением стандартного иммуноглобулина с содержанием IgG > 95 % (ВВИГ), назначение больших доз кортикостероидов (преднизолон, метипред) или проведение ПФ. На 2-ю линию выходит назначение других иммуносупрессоров — циклоспорина, азатиоприна, метатрексата и др. ХВДП является редким заболеванием, что определяет отсутствие сведений по проведению сравнительных плацебоконтролируемых рандомизированных исследований эффективности известных способов терапии у детей. В этой связи рекомендации по лечению ХВДП у взрослых приняты и для детей. В рандомизированных контролируемых исследованиях показана эффективность каждого из 3 видов терапии 1-й линии [30–32]. Сравнительный анализ эффективности терапии первой линии не выявил существенных различий между ними [14, 33, 34].

При рассмотрении выбора лечения ХВДП оказалось, что до 2000 г. преимущественно применялись **кортикостероиды** (преднизон, преднизолон) и ПФ. Использовались следующие схемы лечения: 2 мг/кг/сут в течение 4–6 нед, с последующим снижением дозы в течение 4–6 нед или 1 мг/кг/сут в течение 4–6 нед с последующим постепенным снижением в течение 3–6 мес, возможно до полной отмены [6]. Быстрое снижение дозы КС приводит, как правило, к быстрому обострению симптомов. Рекомендованная скорость снижения преднизолона — 5 мг каждые 2 нед. Описана схема лечения с приемом перорального преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут в течение 3–8 дней каждые 4 нед [21]. Ряд авторов использовали схему приема преднизолона однократно через день в дозе 2 мг/кг [19]. Заслуживает внимания уникальный случай эффективного лечения преднизолоном новорожденного с доказанной ХВДП по ежедневной схеме в дозе 0,1–0,5 мг/кг [20].

Обычно на фоне КСТ отмечается улучшение состояния в течение первого месяца терапии, но при этом в 30–40% случаев развивается обострение на

фоне отмены препаратов [6, 15]. В этих случаях обычно рекомендуется вернуться к исходной дозе на период 4 нед с последующим снижением по той же схеме. Некоторые авторы рекомендуют перед началом перорального приема преднизолона проводить краткий курс пульс-терапии метилпреднизолоном по 15–20 мг/кг/сут в течение 3 дней [13, 35, 36]. Данная схема лечения требует подтверждения при проведении контролируемых исследований.

Основными побочными эффектами КСТ у детей в первую очередь являются задержка роста и остеопороз, а также прибавка в массе тела, акне, в редких случаях гипертензия, гипергликемия, стероидная миопатия и даже катаракта [14].

ПФ является инвазивным и требующим относительно длительного времени методом лечения, при котором возможны нежелательные осложнения, и поэтому его не рекомендуется использовать у детей с ХВДП, если нет жизненных показаний. Положительный кратковременный эффект отмечен в 50–100 % случаев [8, 21, 27, 32, 37]. Для детей описаны следующие схемы ПФ: 3 процедуры 1 раз в неделю [27, 37], курс из 5 сеансов с интервалами в 10–14 дней. Эффект терапии продолжается в среднем 7–14 дней. Проводятся повторные процедуры ПФ с интервалом 2–4 нед в течение 1 года [8, 27]; возможно проведение курса ПФ по схеме через день в комбинации с последующим введением ВВИГ [33]. У пациентов, не отвечающих на терапию иммуносупрессорами или ВВИГ, иногда удается преодолеть резистентность после курса ПФ [34].

Терапия ВВИГ. В большинстве публикаций после 2000 г. отдается предпочтение терапии ВВИГ [8, 27, 33], которая обычно хорошо переносится детьми, приводит к улучшению в 50–88 % случаев и эффект которой сохраняется от 2 до 12 нед. Терапия ВВИГ относится к инвазивным методам лечения и у детей чаще всего требует госпитализации. Стандартной считается доза 0,4 г/кг/сут, вводимая ежедневно в течение 5 дней (как в наших примерах 1 и 2 с использованием интратекта, с суммарной курсовой дозой 2 г/кг). В последующем рекомендуется повторное введение ВВИГ каждые 3–4 нед в течение 6 мес [14, 17, 19, 30, 37–39]. Не обязательно деление общей курсовой дозы на 5 дней. Имеются сообщения о безопасном введении ВВИГ в суммарной дозе 2 г/кг за 2 [17, 40] или 3 дня [34]. Также предложена схема введения ВВИГ 0,4 г/кг через день в комбинации с предварительным курсом ПФ, схема: по 0,8 г/кг в неделю [41] или по 0,4 г/кг 1 раз в месяц [19, 37]. Следует отметить, что в случаях достижения положительного эффекта возможно снижение дозы ВВИГ до 1 г/кг при повторных введениях с интервалами в 1 мес. Терапия ХВДП с применением ВВИГ может продолжаться несколько месяцев или даже лет [1, 3, 14, 17, 21, 30, 42], но при этом интервалы введения препаратов ВВИГ могут варьировать в зависимости от характера течения заболевания и состояния больного. Паци-

енты могут отмечать колебания состояния в свободный от лечения период.

Побочными эффектами внутривенной иммунотерапии, также как и у взрослых, является головная боль, тошнота, подъем температуры во время инфузии. Снижение скорости инфузии препарата, как правило, позволяет уменьшить или нивелировать эти симптомы. С целью профилактики перед началом инфузии может быть назначен внутривенно парацетамол и реополиглокин (или инфукол). Тромбоэмболии, отмечающиеся у взрослых, у детей встречаются крайне редко [31, 42]. У детей с ХВДП при своевременной терапии КС или ВВИГ в 80–100 % случаях отмечается положительный эффект разной степени, вплоть до полного восстановления, в ряде случаев наблюдается уже в течение недели от момента начала лечения [14, 17, 21, 40]. Необходимо отметить, что имеются сообщения о спонтанной ремиссии ХВДП [3, 43], что наблюдалось и нами (пример 2). Сегодня нет принятых рекомендаций по выбору вида лечения, дозам и интервалам по введению препаратов, используемых при ХВДП как у детей, так и у взрослых. Выбор лечения зависит исключительно от индивидуальных особенностей пациента и опыта врача.

Терапия 2-й линии обычно проводится в тех случаях, когда терапия 1-й линии оказывается неэффективной или требуется снижение дозы преднизолона по тем или иным причинам, а также если нет возможности введения ВВИГ. Сегодня среди иммуносупрессоров 2-й линии терапии ХВДП у взрослых используются азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, микофенолата мофетил, метотрексат, такролимус, интерферон альфа и бета-1а, ритуксимаб, флемузумаб [44–46]. Детям из перечисленных препаратов в основном назначают азатиоприн, циклоспорин А и метотрексат. Доза азатиоприна обычно колеблется от 1 [10] до 2–3 мг/кг/сут [14, 15]. Обычно азатиоприн назначают в начальной дозе 1 мг/кг в 1 или 2 приема с последующим увеличением дозы на 0,5 мг/кг каждые 4 нед до достижения максимальной дозы в 2,5 мг/кг/сут. Продолжительность приема — до 3 лет и более [3, 12, 23, 34, 37], максимальная безопасная продолжительность приема, описанная в литературе, — до 12 лет [46]. Побочные эффекты азатиоприна связаны с лейкопенией, тошнотой и рвотой, токсическим гепатитом и панкреатитом, требующими постоянного мониторинга лабораторных показателей. Родители девочек должны быть информированы о возможном тератогенном эффекте длительного приема азатиоприна, а также все должны предупреждаться об ассоциации данного вида терапии с малигнизацией [12]. При этом следует учесть, что в ретроспективном когортном исследовании у взрослых не выявлено достоверной эффективности комбинированного лечения ХВДП КС и азатиоприном [10]. Малая продолжительность наблюдения (всего 9 мес) не позволяет однозначно утверждать, что комбинированная терапия не имеет должного эффекта, хотя бы потому, что реакция организма на приме-

азатиоприна формируется поздно (не ранее 6 мес от начала терапии). Значительно реже в терапии ХВДП используется циклоспорин А с целевой терапевтической концентрацией в крови 150 нг/мл, чаще всего в комбинации с ВВИГ и кортикостероидами. Прочие известные иммуносупрессоры использовались несистемно и, как правило, в комбинации с ВВИГ.

Заключение

Анализ представленных в нашем наблюдении 5 случаев ХВДП у детей позволил выявить следующие неточности ведения пациентов.

- На этапе диагностики в 2 случаях не проводился анализ ЦСЖ, который является поддерживающим критерием ХВДП. При наличии слабости мышц проксимальных и дистальных отделов необходимо немедленное ЭМГ-тестирование периферических нервов и мышц.

- На этапе назначения терапии согласно международным рекомендациям ВВИГ и КСТ не отличаются по эффективности и выбор конкретного вида лечения зависит от предполагаемых осложнений и опыта врача, а в России — от финансовых возможностей. Во всех рассмотренных случаях предпочтение отдавалось КС, при этом не соблюдались стандартные рекомендации по адекватной дозе препарата, продолжительности приема и длительности периода отмены. Так, начальные дозы КС в большинстве случаев были ниже рекомендуемых 1,0–2,0 мг/кг массы тела ребенка. Во всех случаях по достижении эффекта решение о снижении дозы, переход на поддерживающую дозу или отмена препарата осуществлялись слишком быстро. Следует помнить, что при лечении ХВДП с помощью КС оценка ответа на лечение должна проводиться не ранее чем через 12 нед от начала приема препарата в стартовой (максимальной) дозе. Снижение

дозы до поддерживающей, а также продолжительность применения КС в малой дозе иногда занимает месяцы и даже годы. Дексаметазон не следует рекомендовать в терапии ХВДП у детей, поскольку он не упоминается ни в одном из обзоров по лечению ХВДП в детском возрасте. Назначение короткого курса КС с быстрой и полной отменой преднизолона при ХВДП может способствовать более частым обострениям.

- В случае применения ВВИГ необходимо помнить, что данное патогенетическое высокоэффективное средство терапии, обладая несомненно меньшими побочными эффектами, чем КС, также следует исходно назначать в адекватных дозах (2 г/кг на курс), что и было сделано в описанных нами случаях. Однако лечение ВВИГ проводится многократно, при этом интервалы между последующими курсами и дозы препарата подбираются индивидуально, но первые 2–3 раза разрыв между курсами не должен превышать 6 нед. При формировании стойкого эффекта интервал между введениями может индивидуально увеличиваться, а доза ВВИГ уменьшаться на 50 % и даже больше. Использование ВВИГ не исключает комбинированной терапии с КС, что особенно актуально при тяжелом течении ХВДП с частыми обострениями.

- Недостаточная эффективность ВВИГ, КС или комбинации ВВИГ+КС, развитие побочных эффектов КС (синдром Кушинга, диабет и др.) требуют своевременного назначения препаратов 2-й линии, что не было сделано ни в одном из представленных случаев.

Необходимо еще раз отметить, что диагностика и лечение детей с ХВДП представляют собой сложную задачу. Для минимизации ошибок в диагностике и лечении этой группы пациентов необходимо соблюдение международных требований диагностики и стандартов лечения [10–12].

ЛИТЕРАТУРА

1. McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P. et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999;46(6):910–3.
2. Iijima M., Koike H., Hattori N. et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *Br Med J* 2008;79(9):1040–3.
3. Majumdar A., Hartley L., Manzur A.Y. et al. A case of severe congenital chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with complete spontaneous remission. *Neuromuscul Disord* 2004;14(12):818–21.
4. Pearce J., Pitt M., Martinez A. A neonatal diagnosis of congenital chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Devel Med Child Neurol* 2005;47(07):489–92.
5. Шевченко А.В. Хронические воспалительные демиелинизирующие полиневропатии у детей (клиника, диагностика, дифференциальная диагностика). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 131 с.
6. Dyck P.J., Lais A.C., Ohta M. et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621–37.
7. McCombe P.A., Pollard J.D., McLeod J.G. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987;110:1617–30.
8. Nevo Y., Pestronk A., Kornberg A.J. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology* 1996;47:98–102.
9. Vedanarayanan V.V., Kandt R.S., Lewis D.V. Jr, DeLong G.R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy of childhood: treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1991;41:828–30.
10. Markowitz J.A., Jeste S.S., Kang P.B. Child neurology: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children. *Neurology* 2008;71(23):74–8.
11. Jo H.Y., Park M.G., Kim D.S. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: characterized by subacute, predominantly

- motor dominant polyneuropathy with a favorable response to the treatment. *Acta Neurol Scand* 2010;121(5):342–7.
12. Rossignol E., D'Anjou G., Lapointe N. et al. Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatric Neurology* 2007;36(2):88–94.
13. Luan X., Zhen R., Chen B., Yuan Y. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with nonuniform pathologic features. *Pediatric Neurology* 2010;43(2):103–9.
14. Simmons Z., Wald J.J., Albers J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve* 1997;20(8):1008–15.
15. Connolly A.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in: *Childhood. Pediatr. Neurol* 2001;24:177–82.
16. Burns T.M., Dyck P.J., Darras B.T. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: Jones H.R., Devivo D.C., Darras B.T. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003.
17. Korinthenberg R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. *Neuropediatrics* 1999;30(4):190–6.
18. Ryan M.M., Grattan-Smith P.K., Procopis P.G. et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. *Neuromuscul Disord* 2000;10:298–406.
19. McMillan Y.J., Tarras B.T., Kang P.B. Autoimmune neuromuscular disorders in childhood. *Current treatment options in Neurology* 2011;13:590–607.
20. Rabie M., Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(3):209–18.
21. Simmons Z., Wald J.J., Albers J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. *Muscle Nerve* 1997;20(12):1569–75.
22. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс, 2011. 208 с.
23. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscular Disorders* 2006;16(5):293–303.
24. Куренков А.Л., Никитин С.С., Супонева Н.А., Бурсагова Б.И. Особенности диагностики и лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у детей. *Материалы Первого Балтийского Конгресса по детской неврологии*. Санкт-Петербург, 8–9 июня 2007. С. 86–87.
25. Likasitwattanukul S., Visrutaratna P. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a child: clinical-spinal MR imaging correlation. *Singapore Med J* 2004;45(11):536–7.
26. Comblath D.R., Asbury A.K., Albers J.W. et al. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1991;1:617–8.
27. Nevo Y. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2(4):169–77. Review.
28. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. и др. Синдром Гийена–Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом: проблемы дифференциальной диагностики. *Клин неврол* 2009;2:30–35.
29. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. В кн.: *Академия неврологии и инсульта. Альманах № 2*. М., 2008. С. 127–35.
30. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;1:CD001797.
31. Mehndiratta M.M., Hughes R.A. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;3:CD002062.
32. Mehndiratta M.M., Hughes R.A., Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;3:CD003906.
33. Barisic N., Horvath R., Grkovi L. et al. Progressive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a child with central nervous system involvement and myopathy. *Collegium Antropologicum* 2006;30(4):945–9.
34. Walk D., Li L.Y.J., Parry G.J., Day J.W. Rapid resolution of quadriplegic CIDP by combined plasmapheresis and IVIg. *AAN Enterprises* 2004;62(1):155–6.
35. Rodriguez-Casero M.V., Shield L.K., Coleman L.T., Kornberg A.J. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with central nervous system demyelination resembling multiple sclerosis. *Neuromuscular Disorders* 2003;13(2):158–61.
36. Valenzise M., Meloni A., Betterle C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as a possible novel component of autoimmune poly-endocrine-candidiasisectodermal dystrophy. *Eur J Pediatr* 2009;168(2):237–40.
37. Sabatelli M., Madia F., Mignogna T. et al. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001;248(9):772–7.
38. McNeill P.M., Verrips A.A.D., Mullaart R.A. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as a complication of cat scratch disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;68(6):797.
39. Polat M., Tosun A., Serdaroglu G. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy: an atypical pediatric case complicated with phrenic nerve palsy. *Turkish J Pediatr* 2007;49(2):210–4.
40. Fudge E., Carol J., She J.X. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in two children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2005;6(4):244–8.
41. Mohamed A.R., Rodriguez-Casero M.V., Ryan M.M. Atypical childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle & nerve* 2010;42(2):293–5.
42. Sladky J.T., Teasley J.E. What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin? *Muscle & Nerve* 2008;38(6):1638–73.
43. Nevo Y., Topaloglu H. 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8–10, 2000. *Neuromuscul Disord* 2002;12(2):195–200.
44. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;4:CD003280.
45. Marsh E.A., Hirst C.L., Llewelyn J.G. et al. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neurology* 2010;257(6):913–9.
46. Umapathi T., Hughes R.A.C., Nobile-Orazio E., Leger J.M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;3:CD003217.

Ультраструктурные изменения в скелетных мышцах и нервно-мышечных синапсах при полимиозите

Л.Л. Бабакова, О.М. Поздняков

ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Контакты: Олег Михайлович Поздняков orozdnyakov@rambler.ru

Ультраструктурное исследование биоптатов длинной ладонной и дельтовидной мышц 7 больных с клиническим диагнозом полимиозита выявило деструктивно-дегенеративные изменения в мышечных волокнах и их синаптическом аппарате. Показано, что нарушение нервно-мышечных контактов и последующая денервация мышечных волокон начинаются с повреждения субсинаптических структур. Наряду с деструктивными выявляются и регенеративные признаки.

Ключевые слова: полимиозит, ультраструктура, скелетная мышца, нервно-мышечный синапс

Ultrastructural muscle and neuro-muscular junction alterations in polymyositis

L.L. Babakova, O.M. Pozdnyakov

The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ultrastructural analysis of 7 biopsies from *m.palmaris longus* and *m.deltoideus* in patients with confirmed polymyositis revealed alteration and degeneration of muscle fibers and anomalies of neuro-muscular junction (NMJ). The NMJ abnormalities and following denervation of muscle fibers in polymyositis start with subsynaptic damages. The occurrence of regeneration features in muscle fibers at any stage is characteristic for PM.

Key words: polymyositis, skeletal muscle ultrastructure, neuro-muscular junction

Воспалительные миопатии составляют гетерогенную группу подострых, хронических, а в ряде случаев острых приобретенных мышечных заболеваний, которые клинически характеризуются мышечной слабостью разной степени выраженности и обнаруживаются в мышечном биоптате воспалительными изменениями. Поскольку эти заболевания представляют самую большую группу приобретенных и потенциально излечимых или по крайней мере контролируемых заболеваний мышц среди лиц любого возраста, их раннее распознавание важно для клиники.

На основе клинических, иммунопатологических, гистологических и прогностических критериев, а также в зависимости от реакции на патогенетическую терапию встречающиеся в клинической практике воспалительные миопатии могут быть подразделены на 4 основные подгруппы: полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), некротизирующая аутоиммунная миопатия (НАМ) и спорадический миозит с включениями (inclusion body myositis — IBM). Все обсуждаемые формы патологии имеют первично аутоиммунную природу и опосредуются или цитотоксическими Т-клетками, например как при ПМ и IBM, или комплексной связанной микроангиопатией, как при ДМ, или же макрофагами и, возможно, аутоантителами, как при НАМ [1].

Наиболее часто встречаемая форма воспалительной миопатии — ПМ, который характеризуется диф-

фузным воспалением мышц, проявляется нарастающей слабостью и болезненностью мускулатуры плечевого и тазового поясов, проксимальных отделов конечностей и шеи. Он может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями или развиваться на фоне злокачественного новообразования. В тяжелых случаях возможен летальный исход. Заболевание может начаться в любом возрасте, но чаще всего в 50–70 лет. Около 70 % больных — женщины. В патогенезе заболевания участвуют цитотоксические CD8 Т-лимфоциты, которые повреждают мышечные волокна [2]. Диагноз ПМ ставится на основании характерной клинической картины, повышения активности креатинфосфокиназы и альдолазы в сыворотке крови, результатов игольчатой электромиографии (ЭМГ) и биопсии мышц. В рутинной практике в диагностике ПМ используется световая микроскопия с определением иммуногистохимических маркеров.

Основные и немногочисленные ультраструктурные исследования воспалительных миопатий были сделаны во 2-й половине XX в., часть из них не потеряла актуальность и сегодня [3–7]. Параллельно проводился детальный нейрофизиологический ЭМГ-анализ состояния мышечных волокон и перестройки двигательных единиц в острой фазе заболевания и на фоне проводимой терапии, а также обсуждался вопрос о характере возможного вовлечения структур нервно-мышечной передачи при разных формах ПМ [8–13],

однако изучение ультраструктуры нервно-мышечных синапсов не проводилось.

Цель исследования — изучение комплекса ультраструктурных изменений в скелетных мышцах и нервно-мышечных синапсах при полимиозите.

Материалы и методы

Исследован биопсийный материал 7 больных с подтвержденным клиническим диагнозом ПМ. Тяжесть заболевания в каждом случае была разной. Фрагменты мышц, полученные во время диагностической биопсии из длинной ладонной или дельтовидной мышц, последовательно фиксировали в формол-сахарозе и четырехокиси осмия (1 % раствор), заливали в аралдит. Срезы контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца, просматривали в электронном микроскопе JEM-100S (JEOL, Япония).

Результаты и обсуждение

При электронно-микроскопическом исследовании в мышечных волокнах были обнаружены мозаично расположенные значительные деструктивно-регенеративные изменения, касающиеся всех структурных элементов: миофибрилл, саркоплазматического ретикулула, митохондрий, ядер, саркоплазмы, сарколеммы. Наиболее распространенными являлись истончение диаметра миофибрилл без нарушения организации саркомеров и расширение промежутков между ними (рис. 1).

Вместе с тем во многих мышечных волокнах наблюдали атрофию миофибрилл с появлением так называемых расчесанных волокон, локальный распад миофибрилл с образованием зернистой массы. Иногда деструкции подвергались участки саркомеров, вследствие чего появлялись большие пространства саркоплазмы с включением фрагментов мембран, вакуолей, миелиноподобных структур, а также войлокоподобных образований. В участках некроза мышечного волокна выявляли липидные капли, гликоген и так называемые аутофагические вакуоли (аутолизосомы).

Часто в препаратах встречались мышечные волокна, в которых нарушение структурной организации саркомеров связано с дезагрегацией миофибрилл и аномалией Z-линии. Наблюдалось изменение центральной части мышечного волокна по типу «центрального стержня» (волокна-мишени). При этом структура саркомеров в центре мышечного волокна была нарушена, Z-линия имела неправильную, зигзагообразную форму, митохондрии отсутствовали. В то же время периферическая зона мышечных волокон сохраняла нормальную структуру. Наряду с небольшими очажками «размытых» Z-линий в отдельных волокнах выявлялись аномальные полосы, напоминающие картину, наблюдаемую при немалиновой миопатии: в дегенерирующих мышцах обнаруживались нитевидные и палочковидные включения, представляющие собой плотные агрегаты фибрилл, лежащие

внутри мышечного волокна параллельно его длинной оси с густой поперечной исчерченностью. Считают, что эти агрегаты состоят из материала Z-полосок. В литературе типичные немалиновые тельца при ультраструктурном исследовании были описаны у 1 больной 66 лет с подтвержденным ПМ, отвечающим на терапию кортикостероидами, и были расценены как эпифеномен [14].

Изменения саркоплазматического ретикулула (Т-системы, концевых цистерн продольной системы) проявлялись в расширении его элементов и образовании вакуолей, а иногда структур, напоминающих соты, а также своеобразного вида трубчатых включений, которые на поперечном сечении имели правильную гексагональную упаковку.

Разрушение миофибрилл приводило к относительному увеличению саркоплазмы с образованием субсарколеммальных натеков, нарушению ее гомогенности, увеличению числа обычных или появлению необычных включений. Значительным изменениям подвергался и митохондриальный аппарат мышечных волокон.

Особого внимания заслуживают многочисленные лимфоциты, которые выявлялись между мышечными волокнами, а также в тесной связи с ними и даже внутри мышечных волокон. Как уже указывалось, это CD8 Т-лимфоциты, обуславливающие повреждение мышечных волокон (рис. 2).

Изменения сарколеммы распространялись на базальный слой, прилежащий снаружи к плазматической мембране мышечного волокна, который расширился, местами наблюдалось нарушение его гомогенности. Рядом выявлялось большое количество коллагеновых фибрилл.

Во многих мышечных волокнах была обнаружена миграция ядер с периферии в центр, что характерно для денервированных волокон. В остальном изменения касались величины, формы, распределения хроматина, величины и количества ядрышек. В некоторых случаях наблюдались секвестрация ядер и образование клеточесателлитов. Часто встречались клетки-сателлиты, в том числе и отщепленные. В норме клетки-сателлиты случайны, их увеличение свидетельствует о том, что наряду с деструктивными процессами идут и регенеративные.

В синаптическом аппарате при ПМ также выявлены значительные изменения (рис. 3). Наряду с относительно мало измененными двигательными концевыми пластинками имелись и денервированные. Их можно было идентифицировать по наличию структурных изменений как в пресинаптической, так и постсинаптической областях. Пресинаптические области отдельных синапсов практически полностью отсутствовали. На месте существовавших терминалей аксонов обнаруживались многочисленные тяжи, состоящие из основного вещества щели и складок. В терминалях аксонов некоторых синапсов выявлены структурные изменения их органелл,

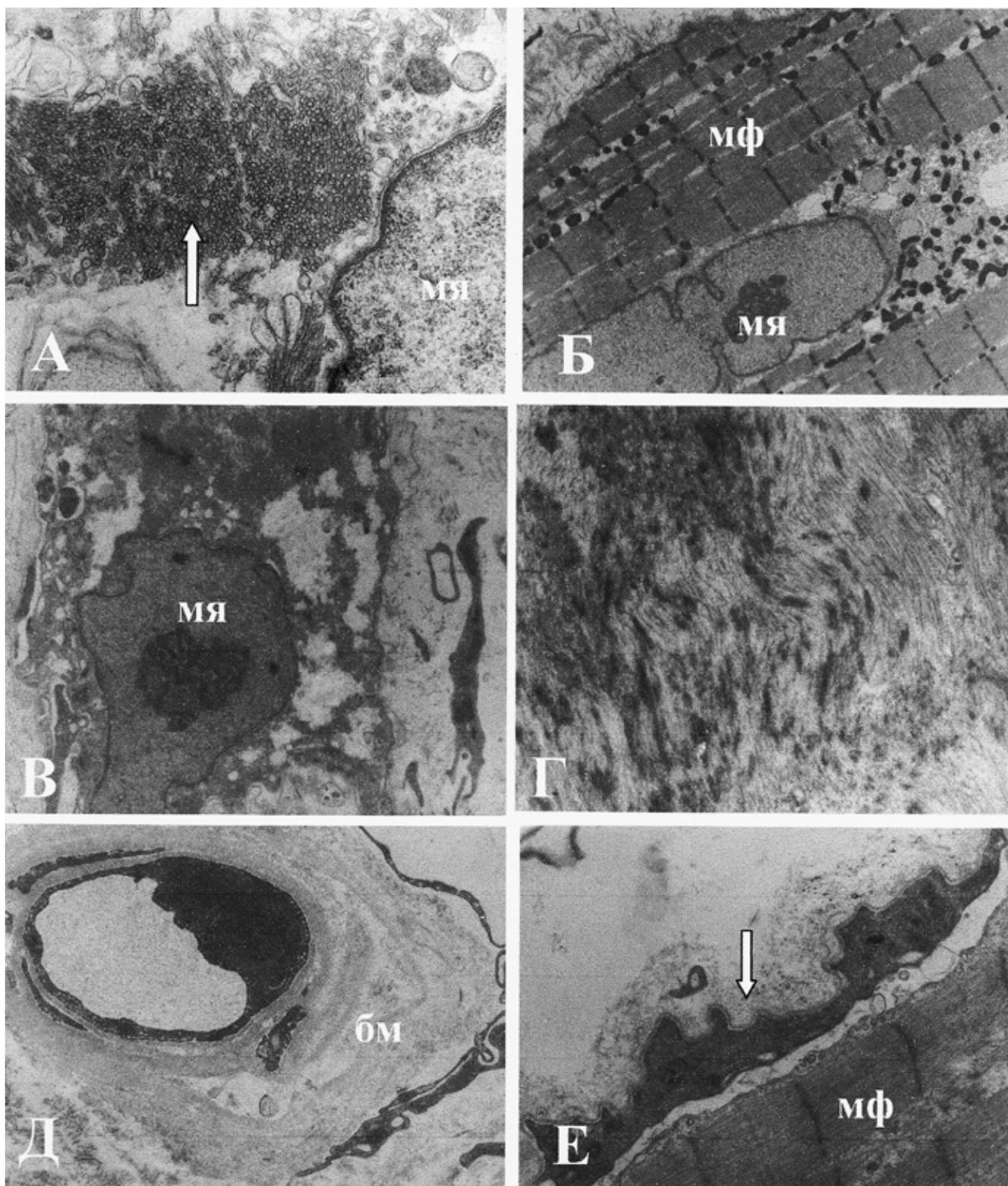


Рис. 1. Изменение ультраструктуры мышечных волокон у больных полимиозитом: а — пролиферация элементов саркотубулярного ретикулума с образованием трубчатых агрегатов (стрелка), $\times 19\,300$; б — истончение миофибрилл, миграция ядер с периферии в центр, $\times 3\,000$; в — распад мышечного волокна с явлениями некроза, $\times 3\,200$; г — локальный участок нарушения структурной организации саркомеров, стриминг Z-линий, $\times 13\,000$; д — кровеносный капилляр с расширенной и многослойной базальной мембраной, $\times 800$; е — клетка-сателлит (стрелка), отщепляющаяся от мышечного волокна, $\times 10\,000$. Условные обозначения: мя — мышечное ядро, мф — миофибриллы, бм — базальная мембрана

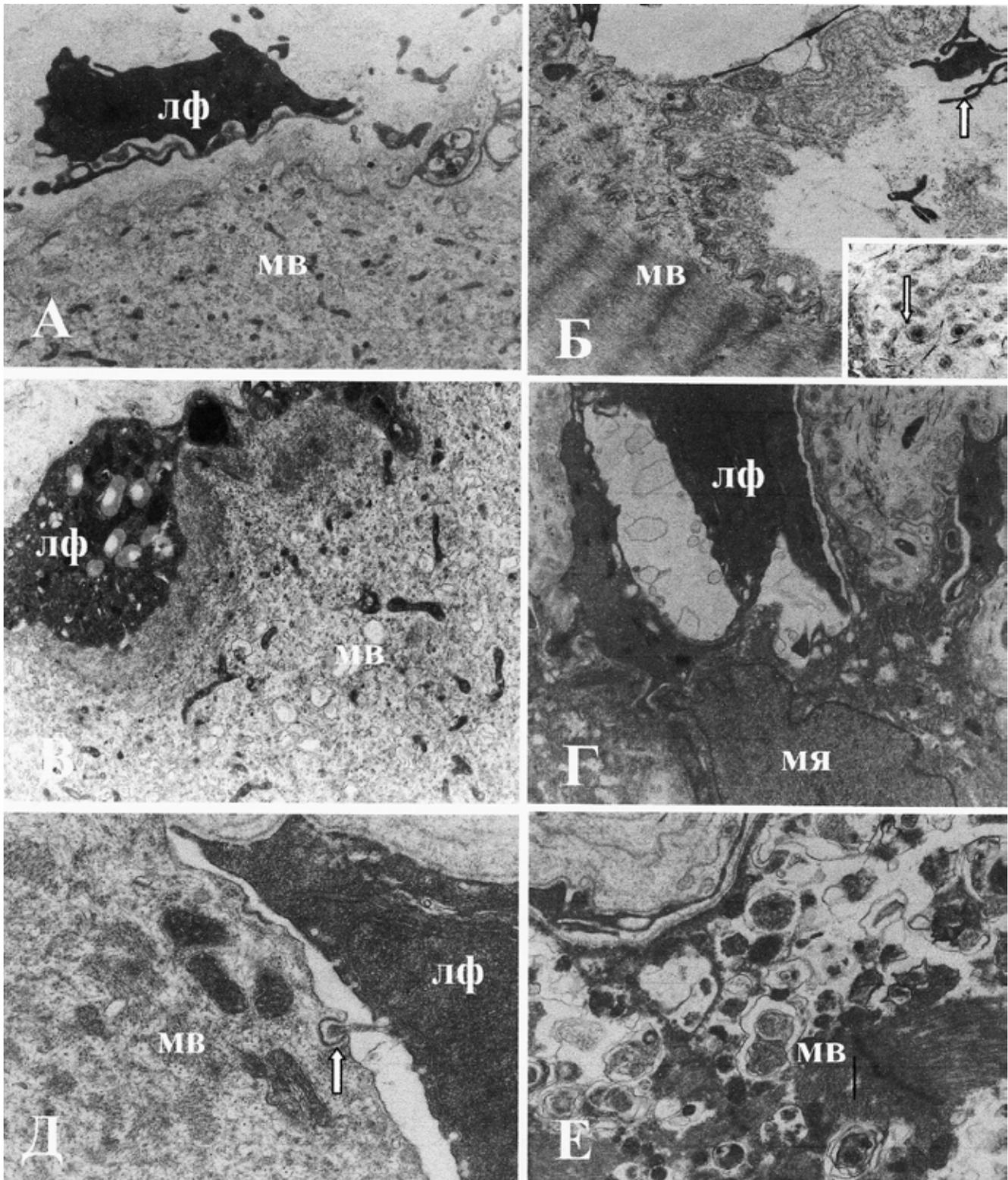


Рис. 2. Различные стадии инфильтрации мышечных волокон лимфоцитами у больных полимиозитом: а — свободный лимфоцит в межклеточном пространстве, $\times 3\,500$; б — разрушение периферической части мышечного волокна лимфоцитами (стрелка), $\times 9\,800$; вставка: вирусоподобные частицы (стрелка) на поверхности мышечной клетки, $\times 20\,000$; в — внедрение лимфоцита в мышечное волокно, $\times 3\,500$; г — инфильтрация лимфоцитами в некротизированную зону мышечного волокна, $\times 3\,200$; д — начальные признаки (стрелка) проникновения лимфоцита в мышечное волокно; $\times 20\,000$; е — локальный участок необратимого разрушения мышечного волокна, $\times 11\,500$.

Условные обозначения: лф — лимфоцит, мв — мышечное волокно, мя — мышечное ядро

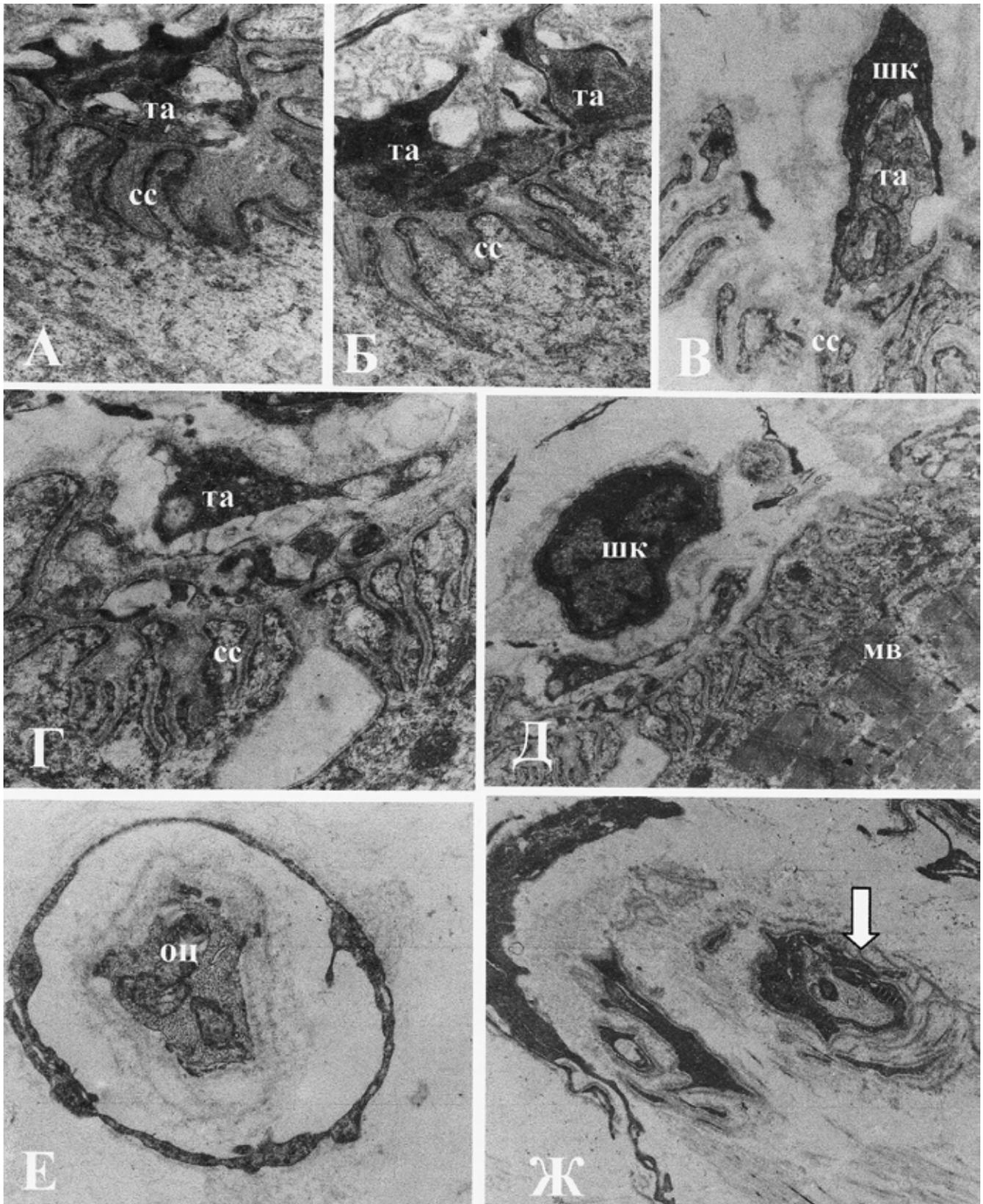


Рис. 3. Ультраструктура нервно-мышечных синапсов у больных полимиозитом: а, б — нервно-мышечные синапсы с нарушениями структурной организации в пре- и постсинаптических областях, $\times 16\,700$; в — дегенерирующая терминаль аксона, распад постсинаптической зоны, $\times 20\,000$; г, д — необратимое разрушение нервно-мышечного контакта, денервация мышечного волокна, $\times 7\,000$ (г), $\times 10\,600$ (д); е, ж — внутримышечные нервные волокна с признаками нарушения структурной организации (стрелка), $\times 18\,000$ (е), $\times 7\,600$ (ж). Условные обозначения: та — терминаль аксона, сс — синаптические складки, шк — Шванновская клетка, мв — мышечное волокно, оц — осевой цилиндр

в частности митохондрий. Фагоцитоза поврежденных терминалей отростками Шванновских клеток не наблюдалось.

Параллельно с изменениями в пресинаптической области наблюдались изменения в «подошве» нервно-мышечных соединений. Прежде всего это касалось синаптических складок, которые расширялись, иногда сливались друг с другом, что приводило к расширению синаптической щели и в результате к нарушению синаптической передачи. Создается впечатление, что повреждение постсинаптических структур предшествует пресинаптическим.

Наряду с деструкцией терминалей аксонов имело место и их новообразование, т. е. регенерация. Помимо растущих точек аксонов, были обнаружены и вновь образованные функционирующие терминали, в которых определялись синаптические везикулы, митохондрии, нейрофиламенты и даже X-структуры. Они имели узкую, равномерную синаптическую щель и многочисленные зачаточные складки. Как правило, регенерация происходила в зоне старой концевой пластинки, не распространяясь за ее пределы, как это имеет место, например, при миастении. Концевые веточки аксонов прорастали на месте разрушенных, о чем можно судить по сохранившимся многослойным остаткам базального слоя.

В кровеносных сосудах отмечалось нарушение структуры эндотелиоцитов и расширение и многослойность их базальной мембраны.

Обсуждение

Большинство публикаций посвящено изучению ультраструктурных особенностей воспалительных и наследственных миопатий. Сравнительная количественная и качественная оценка ультраструктурных изменений при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена (ПМДД) и ПМ показала, что регенеративные проявления на всех стадиях течения заболеваний достоверно более выражены при воспалительном поражении мышцы, чем при генетически обусловленном заболевании [15]. В отличие от ПМ при ПМДД чаще отмечались дегенеративные изменения основной мембраны и инвазия волокон коллагена в саркоплазматический ретикулум в отдельных гиперконтрактных волокнах, атипичные регенераторные признаки в виде миоцитов на стадии мононуклеарных миобластов или примитивных мышечных трубочек с дегенерацией миофибрилл и цитоплазматических органелл. На далеко зашедших стадиях ПМДД в отличие от ПМ регенераторные проявления были едва различимы. Попытки обнаружения ультраструктурных различий ПМДД и ПМ предпринимались и с помощью определения различий в размере ядер мышечных волокон и ядер клеток-сателлитов [16]. Значительные различия касались только уменьшения размеров ядер клеток-сателлитов при ПМДД, наряду с увеличением их числа. При обсуждении регенераторного компонента при

ПМДД и ПМ по данным ультраструктурного анализа было показано, что количественное содержание миофибрилл в обоих случаях может оставаться одинаковым, но при этом степень и выраженность изменений более характерна для ПМДД [17]. При ПМДД также отмечено увеличение содержания гликогена и расширение саркоплазматического ретикулума. Расширение саркоплазматического ретикулума значительно чаще встречается в пренекротической фазе дегенерации мышечных волокон при ПМДД и рассматривается как начальное проявление ультраструктурных признаков патологического процесса.

Обсуждая диагностику воспалительных миопатий нельзя не упомянуть и такое заболевание, как фибромиалгия, достаточно часто требующее дифференциального диагноза с ПМ. Несмотря на отсутствие достоверных изменений при световой микроскопии, ультраструктурное исследование обнаружило лизис миофибрилл, участки скопления гликогена и митохондриальные конгломераты во всех случаях. Изменения митохондрий также касались нарушения их расположения, формы и размера, а в ряде случаев имелись кристаллические включения. В отличие от ПМ при фибромиалгии имелось расширение саркоплазматического ретикулума (в 83 % случаев) и наличие миелиновых телец (в 75 % случаев). Выявленные при фибромиалгии изменения служат доказательством наличия структурных изменений, обнаружить которые невозможно иным способом, и которые отводят данному заболеванию особое место, отличая его от воспалительной или наследственной патологии мышц. При фибромиалгии также отмечается выраженная фрагментация ДНК, причем эти изменения не являются признаками апоптоза [17].

Таким образом, как показало наше исследование, при ПМ обнаруживается большая вариабельность изменений, как в мышечных волокнах, так и в синаптическом аппарате. Выявление в мышечных волокнах клеток-сателлитов, а в нервно-мышечных синапсах вновь образующихся терминалей аксонов свидетельствует о том, что в мышцах наряду с процессами деструкции идут и регенераторные процессы. Этот факт является важным для объяснения ремиттирующего течения заболевания. При ПМ первично повреждаются мышечные волокна. Вместе с тем, как уже отмечалось ранее, двигательная единица является единым образованием, и ее повреждение на любом уровне влечет за собой изменения во всех остальных звеньях. Поэтому неизбежны изменения и в синаптическом аппарате мышц и, вероятно, в мотонейронах. Необходимо также подчеркнуть, что структурные сдвиги в нервно-мышечных синапсах при ПМ отличаются от таковых при миастении и других нервно-мышечных заболеваниях.

Несомненный интерес представляет обнаружение вирусоподобных структур в мышцах больных ПМ. Хотя

диагностика методом полимеразной цепной реакции повторно не обнаруживала присутствие вирусов в мышцах больных воспалительными миопатиями, этот вопрос остается открытым [18, 19]. Так, ПМ был обнаружен, например, у ВИЧ-инфицированных больных. Причем симптомы ПМ предшествовали развитию картины иммунодефицита [20].

Представленные ультраструктурные изменения в разных элементах мышц в анализируемых в данном исследовании случаях ПМ встречаются и при других нервно-мышечных и мышечных заболеваниях, однако имеются определенные различия, особенно если принять во внимание частоту, разнообразие и степень распространения этих изменений.

Заключение

Электронно-микроскопическое исследование скелетных мышц в настоящее время проводится не так часто, как всего еще 2 десятилетия назад, что в первую очередь связано со стремительным развитием молекулярной генетики и иммуногистохимии, занявших передовые позиции в диагностике наследственных и приобретенных мышечных заболеваний. Однако сыгравший свою неоценимую роль в определении многих патологических ультраструктурных изменений двигательной единицы, данный метод сегодня по-прежнему остается одним из немногочисленных способов, раскрывающих детали патогенеза самых разных нервно-мышечных болезней человека.

ЛИТЕРАТУРА

- Dalakas M.C. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Med* 2011;40:237–47.
- Behan W.M., Behan P.O., Durward W.F., McQueen A. The inflammatory process in polymyositis: monoclonal antibody analysis of muscle and peripheral blood immunoregulatory lymphocytes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(11):1468–74.
- Rose A.L., Walton J.N., Pearce G.W. Polymyositis: an ultramicroscopic study of muscle biopsy material. *J Neurol Sci* 1967; 5(3):457–72.
- Mintz G., González-Angulo A., Fraga A. Tubuloreticular structures in different types of myositis: implications for pathogenesis. Ultrastructure of muscle in polymyositis. *Am J Med* 1968;44(2):216–24.
- Mastaglia F.L., Walton J.N. An ultrastructural study of skeletal muscle in polymyositis. *J Neurol Sci* 1971;12(4):473–504.
- Matsubara S., Mair W.G. Ultrastructural changes in polymyositis. *Brain* 1979; 102(4):701–25.
- De Visser M., Emslie-Smith A.M., Engel A.G. Early ultrastructural alterations in adult dermatomyositis. Capillary abnormalities precede other structural changes in muscle. *J Neurol Sci* 1989;94(1–3):181–92.
- Никитин С.С. Воспалительные заболевания мышц (полимиозиты). В кн.: Б.М. Гехт и др. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: ТРТУ, 1997; с.111–20.
- Henriksson K.G., Stålberg E. The terminal innervation pattern in polymyositis: a histochemical and SFEMG study. *Muscle Nerve* 1978;1(1):3–13.
- Partanen J., Lang H. EMG dynamics in polymyositis. A quantitative single motor unit potential study. *J Neurol Sci* 1982;57(2–3):221–34.
- Pestronk A., Drachman D. Polymyositis: reduction of acetylcholine receptors in skeletal muscle. *Muscle Nerve* 1985;8:233–9.
- Barkhaus P.E., Nandedkar S.D. Electromyogr Clin Neurophysiol. Serial quantitative electrophysiologic studies in sporadic inclusion body myositis. 2007; 47(2):97–104.
- Sun A.P., Ohtsuki Y., Yano T. et al. Typical nemaline bodies presenting in a patient with polymyositis. *Med Electron Microsc* 2002;35(3):167–72.
- Morizumi H., Hizawa K., Nunomura S., Ii K. Comparative study of alterations of skeletal muscle in Duchenne muscular dystrophy and polymyositis. *Acta Pathol Jpn* 1984;34(6):1221–42.
- Watkins S.C., Cullen M.J. A quantitative study of myonuclear and satellite cell nuclear size in Duchenne's muscular dystrophy, polymyositis and normal human skeletal muscle. *Anat Rec* 1988;222(1):6–11.
- Watkins S.C., Cullen M.J. A qualitative and quantitative study of the ultrastructure of regenerating muscle fibres in Duchenne muscular dystrophy and polymyositis. *J Neurol Sci* 1987;82(1–3):181–92.
- Sprott H., Salemi S., Gay R. et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis* 2004;63(3):245–51.
- Leff R.L., Love L.A., Miller F.W. et al. Viruses in the idiopathic inflammatory myopathies: absence of candidate viral genomes in muscle. *Lancet* 1992; (339):1192–5.
- Kanetaka Y., Kano Y., Hirahara K. et al. Relationship between cytomegalovirus reactivation and dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2011;21(2):248–53.
- Dalakas M.C., Pezeshkpour G.H., Gravel M., Sever J.L. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA* 1986;256(17):2381–3.

Интраоперационная оценка восстановления проведения импульса по спинному мозгу у пациентов с шейной спондилогенной миелопатией

М.А. Хить¹, Е.М. Трошина¹, С.С. Никитин², А.О. Гуща³

¹ФГБУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, РАМН;

²ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

³ФГБУ Научный центр неврологии РАМН, Москва

Контакты: Мария Александровна Хить mhitmd@gmail.com

В литературе крайне мало встречается информации относительно восстановления проведения импульса по спинному мозгу в афферентном и эфферентном направлениях в ответ на декомпрессию в режиме реального времени, что и послужило основанием для проведения данной работы. Интраоперационному нейрофизиологическому мониторингу подверглось 11 пациентов (6 мужчин и 5 женщин, средний возраст $59,3 \pm 9,2$ года) с подтвержденным стенозом позвоночного канала по данным магнитно-резонансной томографии. Степень восстановления проведения по кортикоспинальному тракту и проводникам соматической афферентации оценивали с помощью регистрации вызванных моторных ответов (ВМО) при транскраниальной электростимуляции и записи соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) при билатеральной стимуляции срединного нерва. Регистрацию ВМО и ССВП проводили до декомпрессии и через 10–15 мин после нее. Полученные данные отражают незамедлительное изменение проведения импульса в афферентном и/или эфферентном направлениях и коррелируют с неврологическим статусом в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: шейная спондилогенная миелопатия, интраоперационный мониторинг

Intraoperative assesment of spinal cord conduction during surgical decompression in patients with cervical spondylotic myelopathy

M.A. Hit¹, E.M. Troshina¹, S.S. Nikitin², A.O. Gushcha³

¹Acad. N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences;

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences;

³Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The previous studies have data concerning surgery and diagnostic methods of cervical spondylotic myelopathy (CSM). The aim of this case was to study the on-line assesment of the functions of corticospinal and somatosensory pathways changed due to surgical decompression of cervical spinal cord. Our study included 11 patients (6 men and 5 women, mean age $59,3 \pm 9,2$ years old) with MRI-confirmed cervical spine stenosis (CSS). All of them had intraoperative neurophysiological monitoring standing for transcranial electric stimulation (TES) and recording of the median nerve somatosensory evoked potentials (SEP). Investigations were performed before and 10–15 minutes after surgical spinal cord decompression. The obtained data provides additional information about the spinal cord pathways functional status and it is a reliable predictor of neurological outcome.

Key words: cervical spondylotic myelopathy, intraoperative monitoring

Введение

Восстановление и сохранение функционального состояния афферентных и эфферентных структур спинного мозга является основной задачей хирургической декомпрессии при шейной спондилогенной миелопатии (ШСМ) [1–4]. В связи с этим особое внимание уделяется возможностям оценки степени нарушений проведения по структурам спинного мозга с использованием нейрофизиологических методов, среди которых основную роль отводят интраоперационной регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и транскраниальной электрической стимуляции

(ТЭС) [5]. Интраоперационный мониторинг ССВП и ТЭС в основном используется для минимизации сегментарных и проводниковых неврологических осложнений в ответ на хирургическую декомпрессию при ШСМ [6]. В литературе основное внимание уделяется рассмотрению патофизиологических механизмов увеличения времени центрального моторного проведения (ВЦМП) [7, 8], но при этом практически не обсуждается вопрос о непосредственной реакции проводящих структур на хирургическое устранение компрессии.

Цель исследования — изучение изменения функционального состояния моторных и сенсорных про-

водящих путей спинного мозга в режиме реального времени в ответ на переднюю или заднюю декомпрессию.

Материалы и методы

В исследование включено 11 пациентов, 6 мужчин и 5 женщин, средний возраст $59,3 \pm 9,2$ года, с диагнозом ШСМ. Диагноз подтвержден результатами клинико-нейрофизиологического обследования, а также данными магнитно-резонансной томографии (МРТ). В статусе у всех пациентов выявлено нарушение мелкой моторики в кистях, наличие патологических стопных знаков и спастические нарушения походки; 3 пациента не могли самостоятельно передвигаться из-за высокого мышечного тонуса в нижних конечностях.

Интраоперационно проводилось мониторирование структур спинного мозга по следующей схеме: для оценки функционального состояния эфферентных путей применяли ТЭС. Стимулирующие игольчатые электроды располагались подкожно в проекции С3–С4 моторной коры. Для регистрации вызванного моторного ответа (ВМО) игольчатые электроды вводили в *mm. abductor pollicis brevis et abductor hallucis*. Стимуляция проводилась одиночным счетверенным импульсом длительностью 1 мс силой 100 мА до декомпрессии и через 10–15 мин после декомпрессии спинного мозга на шейном уровне. ВМО регистрировались на электромиографе Viking Select (Nicolet, США). В зависимости от хирургического доступа для оценки функционального состояния афферентных путей использовали стандартные программы. Для переднего доступа (корпорэктомии) использовали 2-канальную

систему регистрации со следующим расположением электродов: 1-й канал С3(С4)-Fz, 2-й канал С7-Fz; для заднего доступа (ламинэктомия) — 1-канальную программу с расположением отводящего электрода в проекции С3(С4)-Fz (отведение с уровня С7-Fz было невозможно, так как уровень С7 оказывался в зоне «хирургического интереса»). Стимулировали *n. medianus* на уровне запястья последовательно с обеих сторон при частоте стимуляции 4,7 Гц; сила стимула подбиралась индивидуально выше пороговой на 20% и составляла в среднем 10 ± 2 мА; усредняли 700 ответов.

Результаты и обсуждение

Предоперационное обследование методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) выявило у всех больных увеличение ВЦМП на шейном уровне, коррелирующее с протяженностью компрессии и выраженностью стеноза спинномозгового канала; у 3 пациентов выявлен блок проведения импульса к ногам. Корковый ВМО при отведении потенциала с *m. abductor pollicis brevis* был снижен по амплитуде, увеличен по длительности и имел полифазную форму. С помощью МРТ у всех пациентов выявлены дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника. Все пациенты подверглись хирургическому лечению с выполнением в 3 случаях ламинопластики и 8 — корпорэктомий. На 1-м этапе оценивали параметры полученных результатов (характеристики ВМО и ССВП) непосредственно до декомпрессии, на 2-м — через 15–20 мин после хирургической декомпрессии (табл. 1, 2).

Таблица 1. Параметры ВМО при ТЭС до и после хирургической декомпрессии у пациентов с ШСМ ($n = 9$)

Параметры ТЭС	<i>m. abductor pollicis brevis</i>		<i>m. abductor hallucis</i>	
	Хирургическая декомпрессия			
	до	после	до	после
Латентность, мс	$22,43 \pm 12,06$	$22,65 \pm 12,56$	$39 \pm 20,98$	$35,94 \pm 20,99$
Амплитуда, мкВ	$98 \pm 79,9$	$205,0 \pm 160,64^*$	$73 \pm 64,64$	$99 \pm 100^{**}$

* $p = 0,017$; ** $p = 0,37$.

Таблица 2. Оценка компонентов N13, N20 при регистрации ССВП до и после хирургической декомпрессии у пациентов с ШСМ ($n = 9$)

Параметры ССВП	N13		N20		N13–N20	
	Хирургическая декомпрессия					
	до	после	до	после	до	после
Латентность, мс	$7,2 \pm 7,7$	$7,45 \pm 7,98^*$	$16,72 \pm 10,63$	$16,9 \pm 10,73^{**}$	—	—
Амплитуда, мкВ	$0,93 \pm 1,01$	$0,96 \pm 1,06$	$1,66 \pm 1,30$	$1,56 \pm 1,11^{***}$	—	—

* $p = 0,14$; ** $p = 0,59$; *** $p = 0,46$.

Таким образом, существует непосредственный эффект декомпрессии, связанный с тем, что в комплексе синдрома миелопатии присутствует обратимый блок проведения, а не его морфологические изменения. Это подтверждается увеличением амплитуд ВМО при отведении с мышц рук, при этом статистически достоверного уменьшения латентности ВМО не происходит в ответ на хирургическое лечение ни при отведении с мышц рук, ни при отведении с мышц ног.

Проведение хирургической декомпрессии спинного мозга на шейном уровне пациентам с ШСМ выявляет такие нейрофизиологические изменения, как:

Таблица 3. Результаты ЭНМГ-исследования срединного нерва справа/слева. Отсутствие достоверного отклонения от нормы анализируемых параметров

m. abd. pollicis brevis	sinistra	dextra
Дистальная латентность М-ответа, мс	4,3	4
Амплитуда М-ответа	13,1	9
Длительность М-ответа, мс	5,7	5,7
Скорость распространения возбуждения, м/с	53	51

Таблица 4. Результаты ТМС-исследования пациента И., пояснение – в тексте

m. abd. hallucis	sinistra	dextra
Латентность кВМО, мс	25,5	23,5
Латентность сВМО, мс	15,5	14,5
Амплитуда кВМО/сВМО, мВ	0,5/1,5	2/7
ВЦМП, мс	10,5	9,0
Длительность кВМО, мс	12,9	12,8
Форма кВМО/сВМО	полифазная	полифазная/ не изменена

Таблица 5. Результаты ССВП исследования пациента И.

Показатель	N9		N13		N20	
	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ
Данные пациента						
dextra	9,2	1	–	–	–	–
sinistra	8,9	5,5	–	–	–	–
Референсные значения	13,4 ± 0,3	1,9 ± 0,3	13,4 ± 0,3	1,9 ± 0,3	19,2 ± 1,1	0,6 ± 0,2
Interside differences	0,43–1,52	0,16–1,28	0,43–1,52	0,16–1,28	0,72–3,10	0,19–1,81

- появление неустойчивых по латентности и амплитуде ВМО в ответ на ТЭС непосредственно после декомпрессии при отсутствии таковых до декомпрессии;
- прирост амплитуды ВМО;
- отсутствие уменьшения латентности как ВМО, так и вызванных потенциалов непосредственно после декомпрессии.

Клинический пример. Пациент И., 48 лет. Поступил с жалобами на боли в шее, снижение силы в левой руке, неловкость движений в пальцах рук. В анамнезе: травмы шейного отдела позвоночника, связанные с профессиональным занятием каратэ. На момент осмотра: атрофий плечевого пояса и мышц верхних конечностей не выявлено, мышечная сила в руках — до 4 баллов, в ногах — 5 баллов. В неврологическом статусе: пирамидная недостаточность в виде положительного симптома Бабинского, клонуса стопы и надколенника; сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей симметрично повышены. Выявляется гипестезия в обеих руках с уровня С5. Объективно: на представленной магнитно-резонансной томограмме — протяженный стеноз С3–С6 без миелопатического очага (рис. 1).

Результаты нейрофизиологического обследования. Анализ проводящей функции периферических нервов при стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) не выявил признаков поражения периферических нервов верхних конечностей на уровне С5–С6 (табл. 3). Анализ F-волн при стимуляции в дистальной точке срединного нерва (С5–С6–С8) слева/справа выявил наличие повторяющихся поздних ответов, представленность волн слева/справа 75%/81% при сохранной минимальной и максимальной латентностях.

При ТМС выявлены изменения, характерные для миелорадикулопатии в виде увеличения ВЦМП, снижения амплитуды коркового ВМО (кВМО) и сегментарного ВМО (сВМО), а также наличия билатеральной полифазии корковых ответов и двустороннего увеличения длительности (табл. 4).

При регистрации ССВП отмечено билатеральное отсутствие N13, N20, а также унилатеральное снижение амплитуды компонента N9 справа. Полученные данные свидетельствуют о значительном нарушении соматической афферентации на уровне шейного отдела спинного мозга (табл. 5).

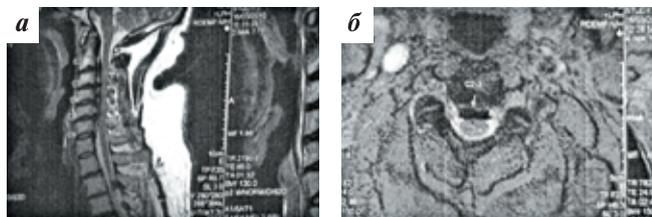


Рис. 1. МРТ пациента И. Сагиттальный (а) и аксиальный (б) срезы: протяженный стеноз С3–С6 без очага миеломатоза

Больному была выполнена передняя декомпрессия спинного мозга на шейном уровне (корпорэктомия С5; аллоспондилодез и фиксация С4–С6 пластиной Atlantis). Интраоперационное повреждение твердой мозговой оболочки повлекло за собой спазм передней спинальной артерии, что, в свою очередь, вызвало значительный моторный дефицит в послеоперационном периоде. Интраоперационный мониторинг выявил падение амплитуд ВМО при отведении потенциала как с мышц-мишеней рук

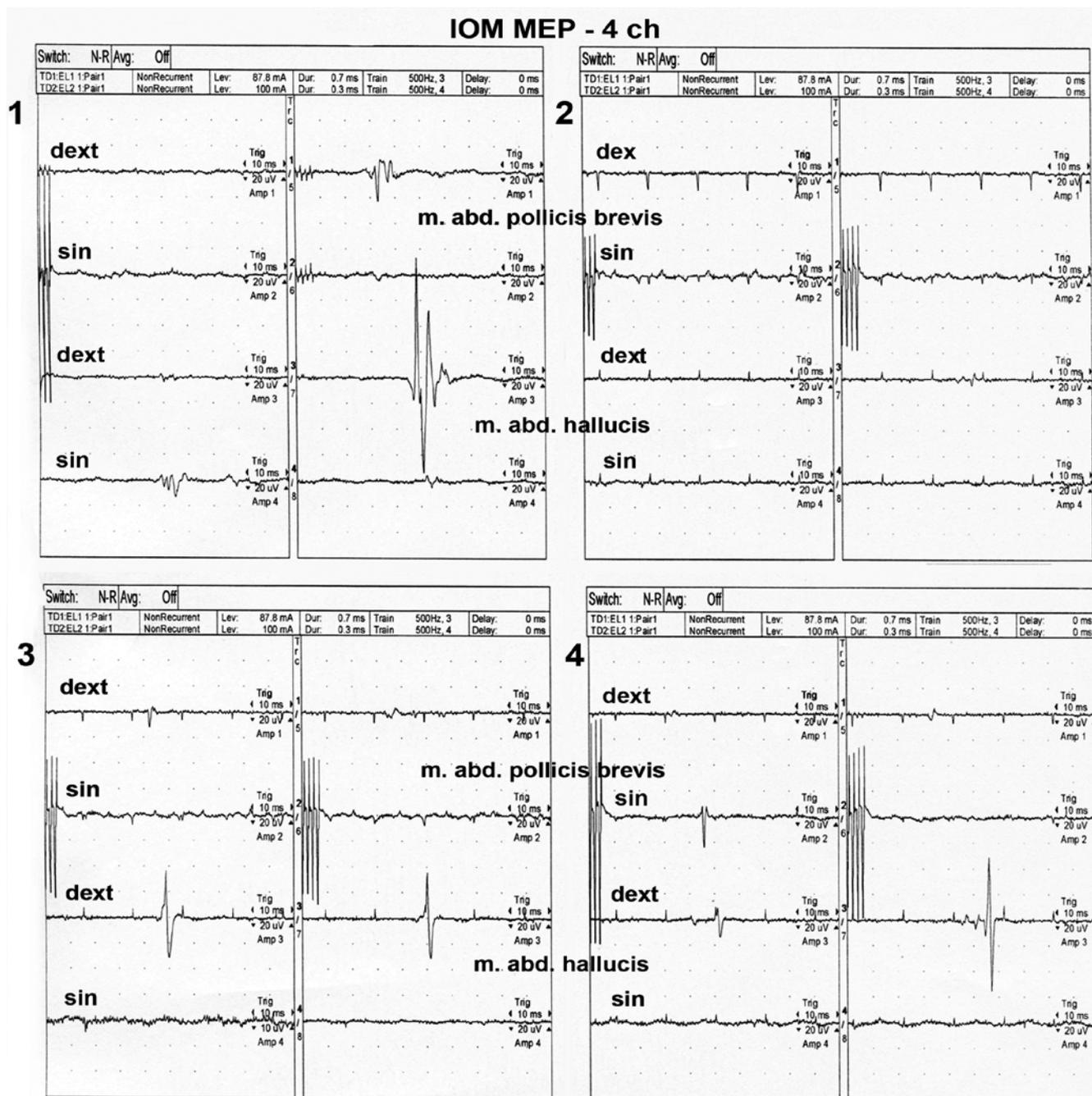


Рис. 3. Интраоперационная регистрация ВМО: 1 — результат ТЭС до декомпрессии. Визуализируются ВМО справа с *m. abd. pollicis brevis* — 5 трасса и с *m. abd. hallucis* — 7 трасса; 2 — результат ТЭС через 10 мин после передней декомпрессии — ВМО отсутствует; 3, 4 — показано постепенное восстановление ВМО через 50 мин, однако ВМО имеют увеличенную латентность и низкую амплитуду, что подтверждает нарушение проведения по кортикоспинальному тракту

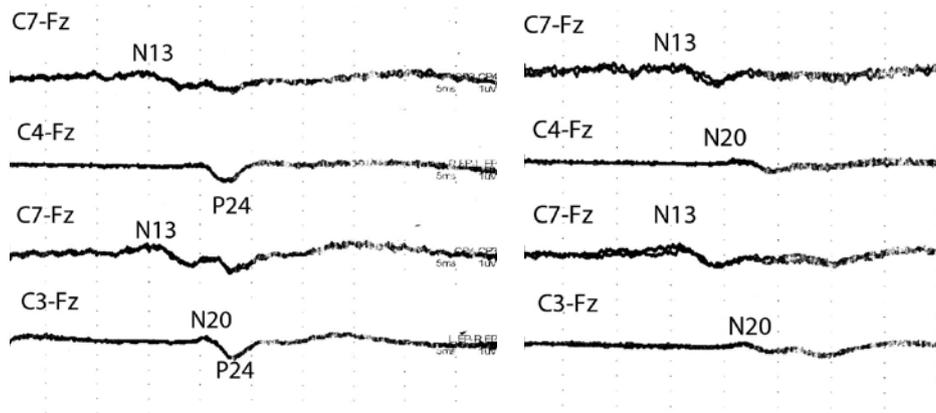


Рис. 4. Интраоперационная регистрация ССВП: слева — ССВП до декомпрессии. Показаны билатерально сниженные компоненты N13 и унилатеральное отсутствие N20 при стимуляции срединного нерва права. Развертка 5 мс/1мкВ/Д. Справа — ССВП после декомпрессии. Отмечено снижение компонентов N13, N20, а также исчезновение компонента P24. Развертка 5 мс/1мкВ/Д

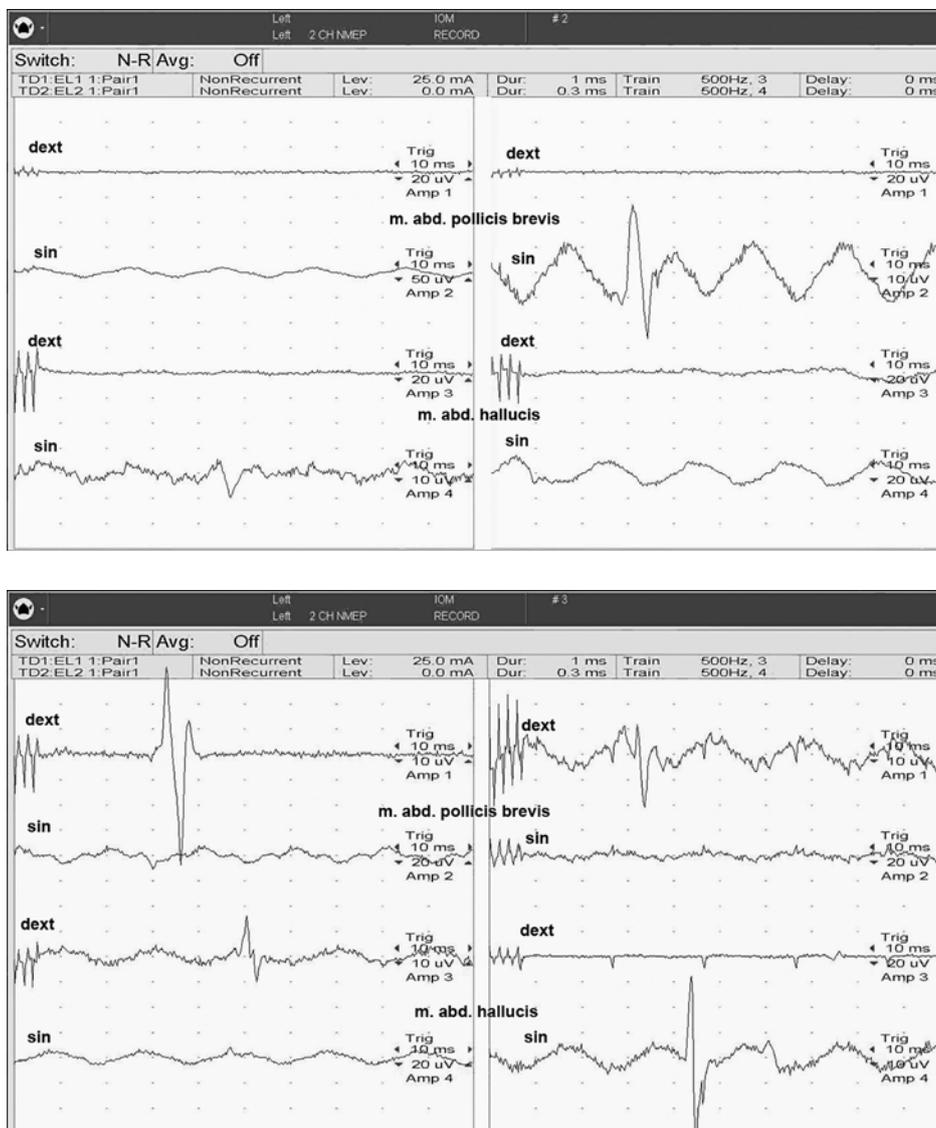


Рис. 5. Пример интраоперационного восстановления ВМО при ТЭС с отведением потенциала от мышц верхних (*m. abd. pollicis brevis*) и нижних (*m. abd. hallucis*) конечностей. Слева: 1–4 трассы — отсутствие ВМО при ТЭС до декомпрессии; 5–6 трассы слева и 1–8 трассы справа демонстрируют постепенное восстановление проведения импульса по кортикоспинальному тракту и появление ВМО в ответ на переднюю декомпрессию

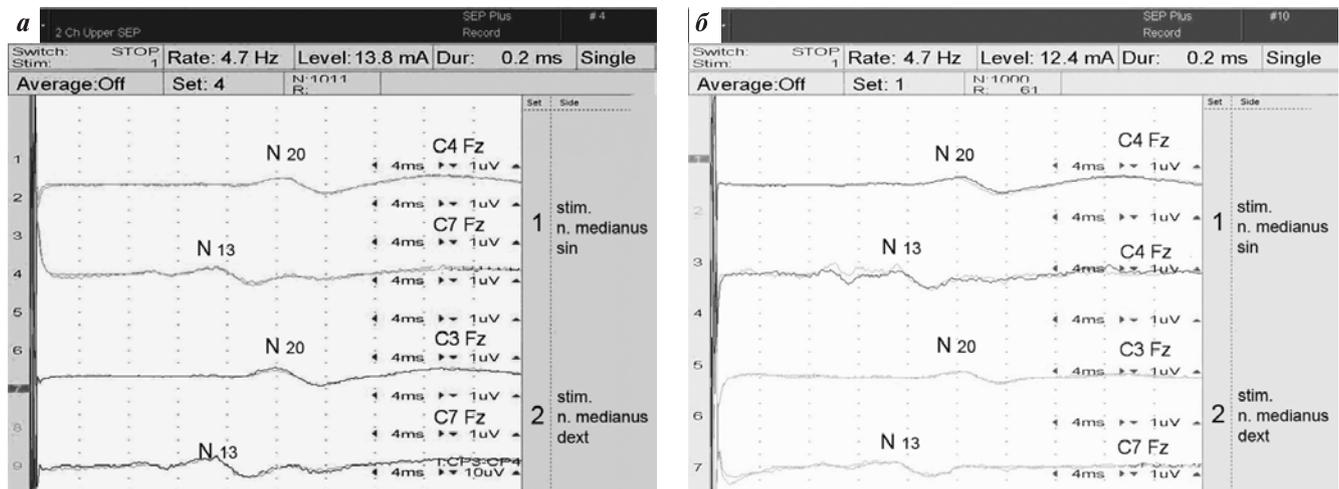


Рис. 6. Результат интраоперационной регистрации ССВП до декомпрессии (а) и через 10 мин после декомпрессии (б). Отсутствие отрицательной динамики (снижения амплитуды компонентов и/или увеличения латентности) компонентов ССВП в ответ на переднюю декомпрессию

(*m. abd. pollicis brevis*), так и с мышцами ног (*m. abd. hallucis*) вплоть до полного исчезновения, с последующим восстановлением ВМО унилатерально через 50 мин. Однако латентность ВМО справа, для мышц рук и слева, увеличилась до 40–45 мс. Также было отмечено билатеральное снижение амплитуды компонента N20. Полученные нейрофизиологические изменения явились следствием вазоспазма передней спинальной артерии в ответ на травматическое повреждение твердой мозговой оболочки.

В раннем послеоперационном периоде у пациента развился выраженный двигательный дефицит до паралича, который регрессировал на фоне проведения консервативной сосудистой терапии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что непосредственный эффект от декомпрессии спинного мозга при хирургическом лечении ШСМ незамедлительно отражается на проведении как по афферентным, так и по эфферентным путям. Пример восстановления проведения импульса по спинному мозгу (в эфферентном

и афферентном направлениях) в ответ на декомпрессию на шейном уровне. На рис. 1–4 показано восстановление ВМО (мышцы рук) и нарастание амплитуды ВМО при отведении с мышц ног в ответ на транскраниальную магнитную стимуляцию.

На рис. 5 отражена динамика показателей компонентов, характеризующих состояние соматической афферентации в ответ на декомпрессию. Как видно из рисунка, после передней декомпрессии проводники глубокой чувствительности не отреагировали снижением амплитуд компонентов N13и/или N20, также не изменилась и латентность компонентов.

Следует подчеркнуть, что интраоперационный мониторинг при хирургической декомпрессии спинного мозга на шейном уровне у больных, страдающих ШСМ, отражает незамедлительное изменение проведения импульса в афферентном и/или эфферентном направлениях, а полученные данные коррелируют с неврологическим статусом в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуша А.О. Диагностика и хирургическое лечение дегенеративных компрессионных синдромов на уровне шейного отдела позвоночника. Дис. ... докт. мед. наук. 2007: с. 406.
2. Kaneko K., Taguchi T., Morita H. et al. Mechanism of prolonged central motor conduction time in compressive cervical myelopathy. *Clin Neurophysiol* 2001;112(6):1035–40.
3. Kato Y. et al., Selective laminoplasty after the preoperative diagnosis of the responsible level using spinal cord evoked potentials in elderly patients with cervical spondylotic myelopathy: a preliminary report. *J Spinal Disord Tech*, 2009; 22(8):586–92.
4. Kim D.H., Zaremski J., Kwon B. et al. Risk factors for false positive transcranial motor evoked potential monitoring alerts during surgical treatment of cervical myelopathy. *Spine* 2007;32(26):3041–6.
5. Lo Y.L. How has electrophysiology changed the management of cervical spondylotic myelopathy? *Eur J Neurol* 2008;15(8):781–6.
6. Mori K., Yamamoto T., Nakao Y., Maeda M. Cervical spondylotic amyotrophy treated by anterior decompression. Three case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006;46(7):366–70.
7. Nakanishi K., Tanaka N., Fujiwara Y. et al. Corticospinal tract conduction block results in the prolongation of central motor conduction time in compressive cervical myelopathy. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(3):623–7.
8. Nakanishi K. et al. Significant correlation between corticospinal tract conduction block and prolongation of central motor conduction time in compressive cervical myelopathy. *J Neurol Sci* 2007;256 (1–2):71–4.

Рецидивирующая невропатия малоберцовых нервов у подростка: клиническое наблюдение

В.А. Буланова¹, Д.С. Дружинин^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия;

²ГБУЗ ЯО Областная детская клиническая больница, Ярославль

Контакты: Вера Александровна Буланова vabulanova@mail.ru

Представлено описание клинического случая наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления (ННПС), подтвержденного результатами ДНК-диагностики. Проанализированы клинические и электрофизиологические особенности течения ННПС у подростка. Обсуждены вопросы дифференциальной диагностики различных заболеваний, проявляющихся парезом разгибателей стопы.

Ключевые слова: наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления, туннельные синдромы, парез разгибателей стопы

Recurrent peroneal neuropathy in adolescent: clinical case

V.A. Bulanova¹, D.S. Druzhinin^{1,2}

¹Yaroslavl State Medical Academy;

²Regional Children's Hospital, Yaroslavl

The clinical case of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) confirmed the results of DNA diagnostics is described. Clinical and electrophysiological features of the course of HNPP in adolescent is analyzed. Many various illnesses require exclusion in case of the foot extensor paresis.

Key words: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, tunnel syndromes, drop foot

Введение

Распространенность заболеваний периферической нервной системы (ПНС) у детей и подростков в возрасте до 14 лет в России составляет 140 случаев на 100 тыс. населения, первичная заболеваемость — 64 на 100 тыс. [1]. Сведений о частоте нетравматических мононевропатий в данной возрастной группе в доступной литературе не встретилось. У взрослых среди нетравматических мононевропатий преобладают туннельные синдромы, составляющие до 30–40% всех заболеваний ПНС [2], причем около 2,5% всех туннельных невропатий — это компрессия малоберцового нерва на уровне фибулярного канала [3].

Проблема пареза разгибателей стопы, типичного проявления поражения малоберцового нерва, при кажущейся простоте клинической диагностики состоит в необходимости уточнения этиологического фактора, исключения предрасполагающих «фоновых» состояний и дифференциальной диагностики невропатии малоберцового нерва и поражений нейромоторного аппарата на других уровнях.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 1996 года рождения, впервые обратился к неврологу в декабре 2008 г. (в возрасте 12 лет) с жалобами на ограничение активного разгибания правой стопы, а также периодическое онемение рук в течение нескольких минут после ночного сна. Точную дату появления слабости в разгибателях стопы

установить не удалось, примерно за 3 нед до обращения пациент заметил, что стало «неудобно бегать на уроках физкультуры в школе». В ближайшем анамнезе указаний на факт компрессии конечности не было, однако в сентябре 2008 г. имела место травма (ушибленная рана мягких тканей наружной поверхности правого бедра в средней трети), пациент осматривался травматологом, рана была ушита (со слов матери подростка: видимых признаков гематомы не было). Онемение рук по утрам отмечается в течение года. Из перенесенных заболеваний в анамнезе: ветряная оспа и скарлатина (в дошкольном возрасте), острые респираторные инфекции 3–4 раза в год, респираторный аллергоз по типу ринотрахеобронхита с сезонными обострениями.

У отца пациента в возрасте 18 лет, после предшествующей многочасовой физической нагрузки (маячные работы с использованием приставной лестницы) развился парез разгибателей правой стопы, практически без последующего регресса, с выраженным нарушением походки по типу «степпаж». В настоящее время отец отмечает ежедневные проходящие ощущения онемения кожи нижних конечностей после сна и сидения на стуле. В родословной по линии отца есть упоминания о 4 родственниках, предъявляющих жалобы на нарушения чувствительности в конечностях (см. рисунок). У пробанда (пациент А.) имеются двоюродные сибсы (девочки в возрасте 5 и 14 лет), достоверных сведений о состоянии их здоровья нет.

При неврологическом осмотре в декабре 2008 г. у пациента А. выявлены признаки невропатии правого общего малоберцового нерва в виде умеренного пареза мышц разгибателей стопы и пальцев (при сохраненной амплитуде глубоких рефлексов), гипалгезии кожи наружной поверхности голени и тыла стопы. Электронейромиография (ЭНМГ) выявила демиелинизирующую невропатию правого малоберцового нерва, а также патологическое удлинение дистальной латентности и снижение амплитуды моторного ответа при тестировании клинически асимптомного левого малоберцового нерва (см. таблицу). Исследование сывороточного уровня глюкозы, креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы отклонений от нормы не выявило. От госпитализации подростка семья отказалась. Пациент лечился амбулаторно: была предложена пероральная терапия, включавшая α -липоевую кислоту (300 мг/сут в течение 2 мес), ипидакрин (25 мг/сут в течение 1 мес), затем витамины группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) в высоких дозах. За 3 мес отмечен полный регресс пареза, значительный регресс чувствительных нарушений (сохранялся небольшой по площади участок гипалгезии кожи в области наружной поверхности правой голени). Магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового и нижнегрудного отделов позвоночника обнаружила начальные признаки хондроза (неравномерность высоты межпозвоночных дисков $Th_{x1} - S_1$), МРТ головного мозга — признаки гипоплазии гипофиза. В связи с последней находкой пациент осмотрен эндокринологом. Исследование гормонального статуса, включая тропные гормоны гипофиза, тиреоидные, половые, а также постпрандиальную гликемию, отклонений от нормы не выявило. При ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий патологии не обнаружено. В марте 2009 г. у пациента был эпизод артралгий в коленных суставах, данные УЗИ и рентгенографии коленных суставов, уровни С-реактивного белка и ревматоидного фактора оказались в норме.

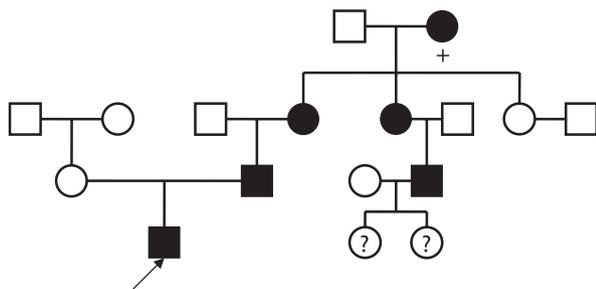
С учетом анамнеза и данных ЭНМГ, указывающих на вовлечение не только клинически симптомного, но и «интактного» нерва, семье была предложена ДНК-диагностика для исключения наследственной не-

вропатии со склонностью к параличам от сдавления (ННПС). Молекулярно-генетическое исследование, выполненное в мае 2009 г. в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН (зав. лабораторией проф. А.В. Поляков) подтвердило наличие делеции 17p11.2-p12 у пробанда и его отца.

За 3 года последующего наблюдения у пробанда имел место рецидив невропатии малоберцового нерва на стороне «дебюта». Пациент к врачу не обращался, принимал лекарственные препараты по прежней схеме, в течение 2 мес слабость регрессировала. В январе 2010 г. — эпизод невропатии малоберцового нерва на другой конечности, причем в сочетании с нарушениями чувствительности в зоне иннервации наружного кожного нерва правого бедра. Явных провоцирующих факторов не отмечено. При ЭНМГ в 2010 г. выявлены признаки компрессии левого малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости (см. таблицу). Пациент был госпитализирован в неврологическое отделение, в терапии использованы внутривенные инфузии α -липоевой кислоты, пероральный прием ипидакрина, электростимуляция паретичных мышц левой голени. Процесс полного восстановления силы разгибателей левой стопы занял 3 мес. При профилактическом осмотре в мае 2010 г. ортопедом выявлен сколиоз I степени, подтвержденный данными спондилографии.

С 2011 г. (в возрасте 15 лет) пациент отметил появление следующих ощущений: постоянное чувство онемения кожи наружной поверхности правого бедра; периодически возникающее онемение кожи наружной поверхности обеих голени и левого бедра, продолжительностью от нескольких часов до 1 сут, провоцируемое длительным (более 2 ч) сидением на стуле, усиливающееся при охлаждении; чувство онемения и покалывания в руках после сна в течение 2–3 мин; онемение кожи правой щеки после сна, сохраняющееся около 1 ч; ежедневные болезненные мышечные спазмы в стопах длительностью 30–60 с, провоцируемые активным подошвенным сгибанием стоп.

При осмотре невролога в ноябре 2011 г. патологии со стороны черепных нервов не выявлено. Отмечены легкие гипотрофии мышц плечевого пояса, легкая деформация грудины по типу «воронкообразной». Мышечный тонус умеренно диффузно снижен, контрактур суставов нет. Отчетливых парезов нет, однако пациент сообщает, что может подтянуться на перекладине только однократно, имеются слабopоложительные симптомы «кольца» Давиденкова и симптом Вендеровича с обеих сторон. Отмечено отсутствие коленного и ахиллова рефлексов слева, карпорадиальный и коленный рефлекс справа, а также биципитальный с обеих сторон снижены, остальные глубокие рефлексy имеют среднюю амплитуду, брюшные рефлексy живые, равные, подошвенные — отсутствуют, патологических рефлексов нет. Координация не нарушена. Снижена болевая чувствительность кожи заднемедиальной поверхности плеча и предплечья, наружной поверхности бедра, голени, на-



Генеалогическое древо пациента А.: стрелкой указан пробанд, черные фигуры — члены семьи с симптомами невропатии, крестиком отмечен умерший

ружного отдела тыла стопы с обеих сторон. Симптомы натяжения отрицательны. Суставно-мышечное чувство сохранено, вибрационная чувствительность в дистальных отделах ног — на нижней границе нормы. Речь и другие высшие корковые функции не расстроены, учится в общеобразовательной школе.

ЭНМГ выполнялась трижды (2008, 2010, 2011 г.). К сожалению, объем первых исследований был ограничен тестированием нервов нижних конечностей. Тем не менее в динамике выявлена устойчивая тенден-

ция к появлению либо нарастанию патологического увеличения дистальной латентности, флуктуация скоростных показателей — как повышение после восстановления двигательной функции пораженного нерва, так и снижение при отсутствии пареза соответствующих мышц (см. таблицу). Исследование сенсорных волокон в 2011 г. (в период появления перманентных и усиления преходящих чувствительных нарушений) выявило отчетливую сенсорную полиневропатию (см. таблицу).

Динамика ЭНМГ-показателей пациента А.

Показатель	2008 г. (12 лет)	2010 г. (14 лет)	2011 г. (15 лет)
<i>n. peroneus dext.</i>	Клинически «симптомный»		
А1, мВ	4,36	1,94	2,10
ДЛ, мс	5,7	6,3	6,3
СРВ, м/с	35,4	41,3	36,1
СРВфиб.кан., м/с	38,7	44,4	30,2
<i>n. peroneus sin.</i>	Клинически интактный		
А1, мВ	2,52	4,12	1,54
ДЛ, мс	4,9	5,8	6,15
СРВ, м/с	42,2	41,4	37,9
СРВфиб.кан., м/с	53,8	20,4	39,6
<i>n. tibialis sin.</i>	Клинически интактный		
А1, мВ	н/д	7,75	6,76
ДЛ, мс	н/д	6,1	6,4
СРВ, м/с	н/д	36,7	41,4
<i>n. medianus dext.</i>	Клинически интактный		
А1, мВ	н/д	н/д	4,84
ДЛ, мс	н/д	н/д	4,2
СРВ, м/с	н/д	н/д	47,5
Асенс., мкВ	н/д	н/д	7,61
СРВсенс., м/с	н/д	н/д	41,7
<i>n. suralis dext.et sin.</i>	Клинически интактный		
Асенс., мкВ	н/д	н/д	Не регистрируется

Примечание. Условные сокращения: А1 — амплитуда негативной фазы М-ответа при стимуляции нерва в дистальной точке (мВ); ДЛ — дистальная латентность; СРВ — скорость распространения возбуждения по моторным волокнам нерва; СРВфиб.кан. — скорость распространения возбуждения по моторным волокнам на участке фибулярного канала; Асенс. — амплитуда чувствительного потенциала; СРВсенс. — скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам на ладонно-запястном сегменте (для срединного нерва); н/д — «нет данных» (показатель не исследовался). Жирным шрифтом выделены измененные показатели.

Обсуждение

Таким образом, при первом обращении пациента клинически диагностирован синдром поражения общего малоберцового нерва, темп развития которого трудно однозначно оценить из-за нечетких анамнестических сведений. Положительный семейный анамнез, соответствующий аутосомно-доминантному типу наследования, множественный (выходящий за рамки клинически пораженного нерва) характер изменений, выявленных при ЭНМГ, и данные ДНК-диагностики позволили относительно быстро установить этиологию невропатии уже при первом эпизоде паралича. Вряд ли можно считать клинически значимым факт травмы мягких тканей правого бедра за 3 мес до развития пареза разгибателей стопы. Интересно, что и в последующем не было указаний на «позиционный фактор» перед развитием парезов, тогда как преходящие сенсорные нарушения, например симптомы со стороны тройничного нерва, четко были связаны с внешней компрессией. Возраст «дебюта» паралича у данного пациента ниже «среднестатистических» 23 лет [4] и на 6 лет меньше, чем у его отца. Не противоречит диагнозу ННПС и последующее течение заболевания у пробанда с наличием 3 эпизодов безболевого невропатии малоберцовых нервов за 14 мес (с полным отсроченным регрессом парезов) и появлением перманентных нарушений чувствительности. Арефлексия не считается облигатным признаком и описана только у 12% больных с ННПС [4], в нашем наблюдении лишь часть глубоких рефлексов выпала спустя более чем 1 год от первого эпизода паралича. Изменения показателей ЭНМГ у пациента А. (особенно зарегистрированные в возрасте 15 лет) в виде замедления моторной и сенсорной проводимости по срединному нерву на участке запястья и аномалий моторной проводимости по малоберцовым нервам достаточно типичны для обсуждаемой формы невропатии [4–6]. Полученные при повторных ЭНМГ-исследованиях данные позволяют говорить о прогрессировании демиелинизирующего процесса, несмотря на клиническую вариабельность симптоматики. С учетом снижения амплитуды моторного ответа короткого разгибателя пальцев при стимуляции малоберцовых нервов не исключается присоединение аксонального компонента; подобное описано в литературе при ННПС именно для нервов, вовлеченных в компрессию [7].

В настоящее время нет данных об эффективности медикаментозной терапии параличей при ННПС за исключением единичных сообщений о пользе стероидов при длительном либо неполном спонтанном восстановлении [8]. Учитывая полный регресс парезов у нашего пациента в сроки до 3 мес, стероиды не применяли, выбор лекарственных средств определялся универсальными представлениями о патогенетической терапии невропатий. Судить об эффективности применяемого лечения затруднительно, так как для ННПС характерен

спонтанный регресс парезов. Основной профилактической мерой была рекомендация избегать ситуаций, способствующих компрессии нервных стволов.

Типичность анамнестических, клинических, электрофизиологических данных у нашего пациента облегчила нозологическую диагностику. Подробное изучение индивидуального и семейного анамнеза — важный этап диагностики, так как у пациентов с рецидивирующими безболевыми компрессионными невропатиями при отягощенном семейном анамнезе и наличии распространенных ЭНМГ-нарушений довольно часто выявляется делеция локуса 17p11.2-12, ответственная за развитие ННПС [9, 10]. Наиболее частой причиной нетравматических невропатий малоберцового нерва даже у лиц, не страдающих ННПС, является туннельный синдром на уровне фибулярного канала, развитию которого способствует позиционный фактор (сидение «на корточках», положение «нога на ногу» и т. п.). У каждого больного с туннельными синдромами необходимо исключение «фоновых» состояний, предрасполагающих к компрессии нервов. Это, во-первых, эндокринные заболевания, в частности гипотиреоз, сахарный диабет и акромегалия [11, 12]. У представленного пациента с учетом обнаруженной при МРТ головного мозга гипоплазии гипофиза было проведено исследование гормонального статуса, не выявившее отклонений. Во-вторых, к возникновению туннельных невропатий предрасполагают системные ревматические заболевания, особенно сопровождающиеся суставным синдромом. Кроме того, локальные патологические процессы в области коленного сустава, в частности артрогенные кисты, остеофиты головки малоберцовой кости, иногда могут сопровождаться развитием компрессионной невропатии [13]. У пациента А. имел место эпизод артралгий в коленных суставах, но предпринятые ультразвуковое, рентгенологическое и биохимические исследования патологии не обнаружили. Другая редкая «локальная» причина синдрома малоберцового нерва — шваннома последнего [14]. Возможна и более проксимальная локализация патологического процесса у пациентов с парезом разгибателей стопы, например, невропатии седалищного нерва, в частности постинъекционные, что особенно актуально в раннем детском возрасте [15]. Радиклопатия L5 также может приводить к парезу разгибателей стопы в сочетании с чувствительными расстройствами и, как правило, с болевым синдромом, поэтому МРТ пояснично-крестцового отдела (ПКО) показана некоторым пациентам. Исключение проксимального уровня поражения особенно важно у больных, которым планируется хирургическое вмешательство с целью декомпрессии или микрохирургической реконструкции малоберцового нерва. МРТ ПКО у пациента А. выявила минимальные дистрофические изменения межпозвонковых дисков, не сопровождающиеся протрузиями либо грыжами, не было обнару-

жено и каких-либо иных причин возможной компрессии корешков. Тем не менее, учитывая распределение чувствительных нарушений, вклад «корешкового» компонента не может быть отвергнут на 100%. Поражение передних рогов поясничного утолщения (например, при полиомиелите) — маловероятная причина одностороннего изолированного пареза разгибателей стопы, однако все же заслуживающая включения в дифференциально-диагностический ряд (особенно у детей) в случае острого вялого паралича при отсутствии чувствительных нарушений.

Клиницистам хорошо известен «синдром псевдоперонеуса» при поражении верхнего отдела моторной коры контралатеральной лобной доли. Присутствие симптома Бабинского или других патологических стопных знаков на стороне пареза, несоответствие выраженных двигательных нарушений нормальным или симметрично незначительно измененным ЭНМГ-параметрам малоберцовых нервов должны служить поводом для выполнения МРТ головного мозга.

Если говорить о первично-мышечных заболеваниях как причине одностороннего пареза разгибателей

стопы без чувствительных нарушений, заслуживает упоминания лице-лопаточно-конечностная мышечная дистрофия (ЛЛКМД) с возможной асимметрией поражения на стадии вовлечения новых мышечных групп, в частности передненаружных мышц голени, поражающихся при прогрессировании болезни. Сопутствующая слабость мимических мышц и мышц плечевого пояса в сочетании с повышенным уровнем КФК служат довольно надежными признаками для диагностики ЛЛКМД, абсолютным подтверждением которой является молекулярно-генетический анализ.

Таким образом, парез разгибателей стопы — ситуация, требующая от клинициста проведения дифференциальной диагностики среди довольно большого спектра заболеваний. Расширенное ЭНМГ-исследование не только малоберцовых, но и клинически интактных нервов может существенно помочь в дифференциально-диагностическом поиске и поэтому рекомендуется всем пациентам с данной патологией. Выбор других дополнительных методов исследования определяется особенностями клинической картины и анамнеза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Заболеваемость населения России в 2009 году: Статистические материалы. Часть III. http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_detskogo_naseleniya/2010/Zabolevaemost2010_chast3.pdf
2. Лобзин В.С., Рахимджанов А.Р., Жулев Н.М. Туннельные компрессионно-ишемические невропатии. Ташкент, 1988. 232 с.
3. Кипервас И.П., Лукьянов М.В. Периферические туннельные синдромы. М., 1991. 254 с.
4. Mouton P., Tardieu S., Gouider R. et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology* 1999;52(7):1440–6.
5. Dubourg O., Mouton P., Brice A. et al. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 2000; 10(3):6–8.
6. Li J., Krajewski K., Shy M.E., Lewis R.A. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: the electrophysiology fits the name. *Neurology* 2002;8(12):1769–73.
7. Koike H., Hirayama M., Yamamoto M. et al. Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(8): 1109–14.
8. Heng H.S., Tang S.S., Goyal S. et al. Beneficial use of steroids in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Dev Med Child Neurol* 2012;(2):183–6.
9. Савицкая Н.Г., Никитин С.С., Иллариошкин С.Н. и др. Рецидивирующие компрессионные невропатии (клинико-электрофизиологический и молекулярно-генетический анализы). *Нервно-мышечные болезни* 2011;1:41–5.
10. Nelis E., Van Broeckhoven C., De Jonghe P. et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot–Marie–Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 1996;4:25–33.
11. Perkins A.T., Morgenlander J.C. Endocrinologic causes of peripheral neuropathy. Pins and needles in a stocking-and-glove pattern and other symptoms. *Postgrad Med* 1997;102(3):81–2, 90–2, 102–6.
12. Stamboulis E., Vassilopoulos D., Kalfakis N. Symptomatic focal mononeuropathies in diabetic patients: increased or not? *J Neurol* 2005; 52(4):448–52.
13. Flores L.P., Koerbel A., Tatagiba M. Peroneal nerve compression resulting from fibular head osteophyte-like lesions. *Surg Neurol* 2005; 64(3):249–52.
14. Rafai M.A., El Otmani H., Rafai M. et al. [Peroneal nerve schwannoma presenting with a peroneal palsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(8–9): 866–8.
15. Senes F.M., Campus R., Becchetti F., Catena N. Sciatic nerve injection palsy in the child: early microsurgical treatment and long-term results. *Microsurgery* 2009; 29(6):443–8.

Мастер-класс «Тяжелые полиневропатии»

29 ноября 2011 г. в рамках II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии», организованного при участии Российской академии медицинских наук и Научного центра неврологии РАМН, под председательством члена-корр. РАМН, заместителя директора ФГБУ НЦН РАМН, руководителя отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проф. М.А. Пирадова был проведен мастер-класс «Тяжелые полиневропатии».

Первый доклад «Острые тяжелые полиневропатии: подходы к диагностике» был представлен председателем Общества специалистов по нервно-мышечным болезням (ОНМБ), проф. С.С. Никитиным. В докладе была проанализирована структура основных причин тяжелых острых полиневропатий, отдельное внимание уделено классификации и патогенезу синдрома Гийена—Барре (СГБ), как наиболее частой причине острых периферических парезов и параличей, а также исследованию уровня аутоантител к ганглиозидам периферических нервов, вошедшему в большинство ведущих зарубежных клиник в перечень обязательных методов обследования при подозрении на СГБ. Было подчеркнуто, что идентификация антиганглиозидных аутоантител потенциально может являться ключом к дифференцировке различных форм этого заболевания. Кроме того, проф. С.С. Никитин подробно осветил основные подходы к дифференциальной диагностике острых полиневропатий (в том числе алкогольной, при отравлении таллием, порфирийной и др.) на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов исследования ликвора и электромиографии.

Доклад, посвященный особенностям ведения больных с синдромом Гийена—Барре, был представлен старшим научным сотрудником ОРИТ НЦН РАМН, к.м.н. В.Н. Пироговым. Докладчик остановился на важнейших аспектах неспецифической терапии СГБ, в частности на особенностях мониторинга дыхания, показаниях к переводу пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и самостоятельное дыхание, вариантах респираторной поддержки, осложнениях трахеостомии и их профилактике. Было уделено внимание и другим значимым компонентам симптоматического лечения: санации трахеобронхиального дерева, контролю за состоянием кишечника и мочевого пузыря, антибиотикотерапии, профилактике тромбозов легочной артерии и др. В докладе также были освещены возможности современной аппаратуры, действие которой направлено на профилактику и лечение бронхолегочных осложнений (The Vest Airway Clearance System), профилактику тромбозов глубоких вен и раннюю реабилитацию (MOTOmed Letto). Важно отметить, что все принципы ведения больных СГБ, прозвучавшие в докладе, в пол-

ной мере относятся и к пациентам с другими тяжелыми полиневропатиями.

Завершила мастер-класс старший научный сотрудник ОРИТ НЦН РАМН, ученый секретарь ОНМБ, к.м.н. Н.А. Супонева докладом, посвященным особенностям патогенетической терапии тяжелых полиневропатий. Особое внимание было уделено СГБ и порфирийной полиневропатии в связи с тем, что прогноз при этих заболеваниях зависит гораздо в большей степени, чем при других полиневропатиях, от своевременности и адекватности проводимой патогенетической терапии. Информированность практикующих врачей в этом вопросе особенно актуальна, учитывая тот факт, что в сентябре 2011 г. в России был впервые официально зарегистрирован препарат аргината гема, применяемый для лечения порфирии и ее осложнений. Что же касается СГБ, то после детального освещения методики и схемы лечения с применением программного высокообъемного плазмафереза и внутривенной иммунотерапии, как подчеркнула Н.А. Супонева, только сочетание своевременной патогенетической терапии с соблюдением общих принципов ведения пациентов с тяжелыми полиневропатиями является залогом успешного лечения таких больных. Слушателям также напомнили, что терапия стероидами не эффективна и, более того, ухудшает прогноз при СГБ.

В рамках доклада были озвучены результаты исследования, проведенного НЦН РАМН и посвященного изучению возможностей отечественных клиник в оказании помощи больным с СГБ. Этот вопрос представляется тем более важным ввиду того, что адекватное лечение в большинстве случаев может способствовать полному выздоровлению больных и возвращению их к обычной профессиональной деятельности. В рамках исследования было обработано 50 анкет из 27 городов и областей России. Результаты анализа данных показали, что в лечении СГБ в отечественных клиниках приоритеты отдаются плазмаферезу, однако в более чем половине из них применяется дискретный метод, обеспечивающий удаление небольших объемов плазмы (до 1 л за 1 сеанс), что неэффективно у взрослых пациентов с данной патологией. В половине ме-

дицинских учреждений имеется опыт применения внутривенной иммунотерапии при СГБ, однако в каждом 2-м случае в качестве используемых препаратов указывались стандартные поликлональные иммуноглобулины, неэффективные при данном заболевании из-за низкого содержания IgG (< 95 %). С сожалением было отмечено, что до сих пор кортикостероиды широко применяются в лечении СГБ: в 7 % клиник — в качестве терапии первого выбора, в 45 % клиник — при затруднениях в проведении плазмафереза или его неэффективности. Организаторы исследования пришли к следующим выводам:

- в каждом городе и области должна быть хотя бы 1 клиника, способная оказывать полноценную помощь больным СГБ любой степени тяжести;
- необходимо выработать алгоритм госпитализации и поэтапной помощи пациентам с СГБ;
- следует принять меры, направленные на повышение доступности препаратов нормального иммуно-

глобулина человека (с содержанием IgG не менее 95 %) для граждан России, страдающих СГБ.

Проведенное исследование помогло получить общее представление и оценить состояние вопроса оказания медицинской помощи больным СГБ в различных регионах России, а ясное понимание проблемы — половина успеха в ее решении.

Представленные доклады вызвали живой интерес у участников конгресса, посетивших мастер-класс. Представители разных регионов страны и ближнего зарубежья высказали слова благодарности докладчикам, активно осуществляющим консультативную помощь с применением возможностей телемедицины. Аудитория с удовольствием поддержала идею продолжения практики проведения мастер-классов, посвященных проблемам заболеваний периферического нейромоторного аппарата.

Материал подготовила *Екатерина Иванова*

Летняя школа по миологии в Париже

(июнь 2011 г.)

Благодаря усилиям Общества, молодые российские специалисты получили возможность участвовать в ежегодной Летней школе по миологии, проходившей в Париже. Данный образовательный курс был учрежден в 1997 г. Институтом миологии — некоммерческой организацией, созданной группой активистов врачей и пациентов и являющейся подразделением французской Ассоциации против миопатий (Association Française contre les Myopathies — AFM).

Основными задачами Летней школы по миологии в течение последних 14 лет являются развитие международного сотрудничества в области миологии, в том числе создание баз данных пациентов, организация экспертных групп, составление рекомендаций по диагностике и ведению таких больных, а также обучение иностранных коллег с предоставлением в будущем возможности написания научной работы или прохождения практики на базе Института.

В 2011 г. Школа проводилась усилиями 34 высококвалифицированных специалистов из университетов Франции, Германии, Испании, Италии, а их слушателями (и порой оппонентами) были студенты из 33 стран. В течение 9 дней на английском языке проводились лекции и клинические семинары по вопросам генетики, неврологии, нейрофизиологии, патологической анатомии, новым диагностическим и лечебным подходам, а также психологии. Студенты имели возможность слушать и вести научные беседы с такими корифеями в области миологии, как М. Фардо, Ж.-М. Лежэ, А. Уртизбереа, Н. Ромеро, С. Вебер-Карстенс, С. Шплер, Ж. Бон, Т. Войг, Оливэ, Б. Эймар-Антай, С. Викар, Дж. Мэола, А. Ломб и другими не менее выдающимися специалистами. Второй год подряд школа проходила в сотрудничестве с берлинскими коллегами из госпиталя Шаритэ в рамках совместного проекта MyoGrad.

Лекции чередовались с клиническими разборами в следующей форме: предоставлялся краткий анамнез и некоторые данные обследования, например биоптат мышцы, электронейромиография (ЭНМГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц. Студенты разбивались на группы, и после непродолжительного совещания один из участников команды сообщал о своей версии, кратко ее аргументируя. Были случаи, когда студентам удавалось убедить профессоров в недостаточной обоснованности поставленной задачи.

Основной тематикой школы была первично-мышечная патология (в том числе кардиомиология), отдельные лекции освещали проблемы дизиммунных нейропатий, миопатий и полинейропатий критических состояний, аксональных нейропатий, патологию нервно-мышечной передачи, болезней двигательного

нейрона. Большое внимание уделялось патоморфологическим и генетическим аспектам, роли близкородственных браков и генетических изолятов. Лекторы неоднократно подчеркивали необходимость с осторожностью интерпретировать данные ДНК-анализа в связи с генетическим «перекрестом» (так называемый genetic overlapping, который может, в частности, обуславливать сосуществование 2 и более типов поясно-конечностной мышечной дистрофии (LGMD) в генетических изолятах), а также результаты иммунологических исследований (например, при 30% дефиците кальпаина western-blot-анализ не обнаруживает патологии).

Мишель Фардо, человек-легенда в области современной миологии, поведал захватывающую историю изучения мышечных заболеваний, одним из основоположников которой был выдающийся французский ученый Дюшен де Булонь.

Профессор Андони Уртизбереа остановился на трудностях клинической и генетической диагностики поясно-конечностных мышечных дистрофий. Впервые описанная в 1884 г. У. Эрбом и значительно расширенная к настоящему времени, эта форма мышечных дистрофий до сих пор не имеет специфических черт, и ее классификация постоянно модифицируется; на сегодня насчитывается уже 14 основных групп, в свою очередь подразделяемых на подтипы в зависимости от области распространения и хромосомной аномалии.

В лекции по фациоскапулогумеральным дистрофиям (FSHD, Ландузи-Дежерина) А. Уртизбереа наряду с типичным фенотипом описал также внемышечные проявления болезни: сосудистое поражение сетчатки (часто асимптомное), потерю слуха у 2/3 пациентов (при этом жалобы предъявляют менее 1%), ортопедические нарушения (rectus excavatum, умеренные контрактуры, тяжелый кифосколиоз). Отмечено, что хотя дыхательная недостаточность, псевдогипертрофия икроножных мышц и задержка умственного развития не характерны для этой патологии, их наличие не исключает данной формы мышечной дистрофии. Отдельно были рассмотрены молекулярно-генетические аспекты: сегодня у 95–98% больных выявляется сцепленность с хромосо-

мой 4q, однако ответственный ген еще не найден. Вместе с тем известно, что размер дефектного фрагмента (повторяемый участок ДНК D4Z4) определяет выраженность патологии (корреляция генотип — фенотип). В последние годы в литературе появились указания на возможный ген-кандидат, обнаруженный в повторяющихся фрагментах D4Z4 — DUX4, кодирующий активатор транскрипции PITX1, крайне токсичный в определенном состоянии хромосомы 4 (работы V. Kowalјow и соавт., M. Dixit и соавт. и особенно последние публикации команды ученых из Лейденского университетского медицинского центра под руководством R.J.L.F. Lemmers). Вопрос генетического консультирования при FSHD остается спорным, его проведение под силу только опытным высококвалифицированным клиническим генетикам, поскольку при молекулярно-генетическом обследовании возможно выявление участка делеции, но не самого гена, а пренатальная диагностика часто недоступна.

Жизель Бон, молекулярный генетик из госпиталя Питье Сальпетриер (Франция), сделала обзор по основным вопросам генетической диагностики нервно-мышечной патологии, а также юридическим вопросам, связанным с забором и транспортировкой биоматериала.

В лекции по болезни Шарко—Мари—Тута (Charcot—Marie—Tooth) среди прочих была отмечена X-сцепленная форма — CMT 1F/CMT2E, ген которой первоначально был выявлен в большой русской семье (Mersiyanova et al., *Am J Hum Genet*, 2000). Данный тип характеризуется варибельным дебютом (начиная с детского возраста, заканчивая 5-м десятилетием жизни) и медленно прогрессирующим течением. Патогенез связан с геном, кодирующим белок NF-L, соответствующий легким цепям нейрофиламента.

При обсуждении нейрональных болезней, таких как спинальные мышечные атрофии (проф. Дж. Мелки, Госпиталь Бисетр, Париж) и боковой амиотрофический склероз (Ф. Салаша, Центр бокового амиотрофического склероза, Париж), в основном рассматривались современные теории развития этих состояний. Докладчики обратили внимание на наличие схожего дефекта при обоих типах патологии — нарушения метаболизма РНК вследствие соответствующих генных аномалий. Избирательная уязвимость мотонейронов при этом может быть объяснена дизрегуляцией транскриптов, экспрессируемых или токсичных исключительно в них, а также нарушением сплайсинга.

Дж. Мелки рассказала о достижениях в изучении белка SMN — продукта соответствующего гена, обнаруживаемого в разных участках мотонейронов (ядре, цитоплазме и аксональных агрегатах). В зависимости от формы спинальной мышечной атрофии (СМА) наблюдается разная степень его дефицита. Сегодня ведутся интенсивные поиски лекарственной терапии

при СМА-II, направленной на модуляцию промоторов и сплайсинга и стабилизацию самого белка.

В своем докладе Ф. Салаша представил большое число новых патогенетических моделей бокового амиотрофического склероза. В заключение лектор отметил, что современные данные о генетической разнородности, а также варибельности клинической картины в еще большей степени позволяют сегодня утверждать о том, что боковой амиотрофический склероз является гетерогенным синдромом.

Информативные обзоры были представлены на темы сателлитных клеток (Г. Батлер-Брауни, Институт миологии, Париж) — взрослых стволовых клеток, которые являются объектом изучения с целью их лечебного применения при мышечных дистрофиях (Дюшена, окуло-фарингеальной, врожденных мышечных дистрофиях); клеточной терапии в миологии (Жан-Тома Вилькян, CNRS-INSERM-UPMC-AIM, Париж); клинических исследований нервно-мышечных болезней (Т. Войт, CNRS-INSERM-UPMC-IM, Париж); генной терапии (Ив Фром, CNRS-INSERM-UPMC-IM, Париж); миостатина и ростовых факторов (А. Эльже, Госпиталь Некер, Париж). Стоит отметить, что Ив Фром начал свой доклад словами: «Никогда не забывайте, что если вы предполагаете какой-либо генетический препарат лечебным, иммунная система так не думает!».

Выступление проф. Норма Ромеро из Института Р. Пуанкарэ (Париж) было посвящено всем основным формам врожденных мышечных дистрофий, с акцентом на исключительную варибельность клинических форм при данной патологии.

Классические и новые представления о дизиммунных нейропатиях представил проф. Ж.-М. Лежэ (Госпиталь Сальпетриер, Париж). В частности, упоминая о лечении СГБ и продолжающемся споре о целесообразности применения стероидов, он выразил солидарность с мнением роттердамских ученых (van Koningsveld et al., *Lancet*, 2004 Jan 17) и при этом привел рекомендации Американской академии неврологии, в которых стероиды при СГБ не рекомендованы. Ж.-М. Лежэ продемонстрировал диагностические критерии типичных и атипичных хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатий (ХВДП), разработанные рабочей группой Европейской федерации неврологических сообществ в 2010 г., дал краткий обзор по сравнительному исследованию стероидной терапии, в ходе которого пероральный прием высоких доз дексаметазона (40 мг/сут в течение 4 дней с последующим 24-дневным плацебо-периодом — общее число циклов равнялось 6) был сравним со стандартным пероральным приемом преднизолона (60 мг/сут с постепенной отменой в течение 32 нед) (*Lancet Neurol* 2010; 9), а также представил результаты исследования эффективности внутривенного

иммуноглобулина, внутримышечного интерферона β -1a и метотрексата при ХВДП.

Актуальность изучения и оптимизации лечебных мероприятий (в том числе ранней мобилизации больных) при миопатии и полинейропатии критических состояний была освещена проф. Стефаном Вебер-Карстенсом (Госпиталь Шаритэ, Берлин). В частности он рассказал о генетическом корреляте атрофии мышечных волокон 2-го типа (экспрессия генов MuRF1 и атрогин-1), невозбудимости мышечной мембраны в раннем критическом состоянии, ухудшении нервно-мышечной передачи и состояния центральной нервной системы на фоне медикаментозной седации, соотношение системного обмена инсулина и метаболизма мышц, пилотных данных о положительном эффекте курса электрической миостимуляции, на основании результатов биопсии и ЭНМГ.

Руководитель неврологического отделения в Университете Милана Джованни Меола в лекции о миотонических дистрофиях высказал одну из последних гипотез в отношении генеза данного заболевания, а именно — его центральном происхождении.

Освещались проблемы центронуклеарных и миозинозных миопатий (А. Буж Бейо, Генетон, Париж; А. Олдфорс, Госпиталь Шаритэ, Берлин); миофибриллярных миопатий (М. Оливэ, Госпиталь Любригат, Барселона); мышечных гликогенозов (П. Лафорэ, Париж); митохондриальных миопатий (А. Ломб, Институт Кошан, Париж); заболеваний, ассоциированных с FHL-1 (Ж. Бон, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж); мышечных ионных каналов (С. Викар, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж); миастении гравис (С. Бери-Акним, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж); врожденных миастенических синдромов (Б. Эймар, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж; полный текст см. в №1 журнала «Нервно-мышечные болезни» за 2011 г.); СМА с дистресс-синдромом тип 1 — SMARD1 (М. Шульке, Госпиталь Шаритэ, Берлин); приобретенных воспалительных миопатий (О. Бенвенист, Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж); RYR1-ассоциированные болезни (Дж. Лунард, Университетский госпиталь, Гренобль).

Для всех докладов была характерна практическая направленность использования полученных научных данных — с целью более тонкой дифференциации нервно-мышечной патологии, внедрения пренатальной диагностики, лечения на ранних и продвинутых стадиях болезни. Также подчеркивалась необходимость международного сотрудничества и работы команды специалистов для оптимизации помощи больным и научного объяснения патогенеза данных заболеваний.

После окончания школы проводился двухдневный семинар для небольшой группы студентов по неинвазивным методам исследования при нервно-мышечных заболеваниях, организованный директором лаборатории RMN-AIM-CEA (Институт миологии, Париж)



Преподаватели и студенты 14-й Летней школы по миологии, июнь 2011 г.

Пьером Карлье. Первая часть была посвящена рассмотрению новых диагностических методов для оценки двигательной функции, инженер Ж.-И. Егрель (Госпиталь Питье Сальпетриер, Париж) рассказал о новейших аппаратах, используемых в данной области (Locometrix-2, ELIT, VICON systems). Во второй части Пьер Карлье детально рассказал о методике МРТ мышц с математических и физических позиций; о недостаточной показательности УЗИ для уточнения мышечной патологии в связи со сложностью дифференцирования отдельных мышц, малой глубиной проникновения сигнала, невозможностью проведения УЗИ мышц всего тела; о преимуществах применения МРТ перед КТ, в частности отсутствии рентгеновского облучения, способности выявления фиброза, независимости МР-исследования от наличия отека или воспаления в ткани, его способности дифференцировать ткани, а также такие дополнительные свойства МРТ, как функциональное МР-исследование и возможность определения метаболизма мышц. Пьер Карлье обозначил основные задачи и трудности в широком применении МРТ мышц. Так, он рассчитывает на использование МРТ с целью дополнительного (особенно в тех случаях, когда эмпирически известно, что поражается определенная группа мышц, например асимметричная заинтересованность мышц бедра при фациоскапулогумеральной дистрофии) диагностического метода при мышечной патологии в рамках установления ее конкретного вида и стадии (по характеру изменений в мышцах — трофическому статусу и дегенеративным изменениям (градация 1–4), а в будущем — для мониторинга эффективности генной терапии (функциональная МРТ). Главными ограничениями для широкого использования МРТ, помимо ее стоимости, является отсутствие методики по выделению конкретной мышцы (в частности, из-за незнания причины селективного вовлечения мышц), и физико-математических сложностях при ее разработке. Пьер Карлье отметил также другие особенности, затрудняющие применение МРТ мышц: так, область предплечья является самой сложной для исследования из-за труднодоступности и наличия контрактур (в связи

с этим итальянская компания разрабатывает специализированные аппараты для отдельных конечностей); другие сложности связаны с несовершенством программного обеспечения, недостаточным дифференцированием воспалительного процесса, гетерогенностью мышечного сигнала. Над всеми этими проблемами работает команда Пьера Карлье.

В один из вечеров состоялась уникальная встреча докторов, пациентов и их родственников в Парке Флораль в Винсен — Семейный день AFM, посвященный практическим вопросам миологии (реабилитации, психологической поддержке, социализации больных).

Большое впечатление на всех произвел документальный фильм о супружеской паре, в которой жена страдает СМА (тип IV), принимающей решение о зачатии ребенка. В фильме показан весь период беременности, а также роды, обозначены «про» и «контра»-аргументы такого решения. Фильм вызвал неоднозначную реакцию зала, однако большинство зрителей (состоящих преимущественно из пациентов с нервно-мышечной патологией) выразили своё искреннее участие и сочувствие супружеской паре. Все герои этого документального кино, в том числе и самый маленький, присутствовали на сцене.

Была организована выставка практических изобретений для облегчения быта пациентов с нервно-мышечной патологией. Вечер сопровождался играми, шаржами, конкурсами и танцами с участием всех желающих. Вечер завершился ужином, где самые активные участники представили кулинарные изыски из всех регионов Франции.

Следует отметить, что средства на организацию данного мероприятия были собраны при помощи благотворительной SMS-системы, в которой приняли участие простые граждане Франции.

По окончании Летней школы студенты получили сертификаты участников, а также лекции всех докладчиков в электронном формате и отдельные печатные издания.

Участники школы выражают большую благодарность и признательность ОНМБ за предоставление уникальной возможности обучения у ведущих европейских специалистов.

Дополнительная информация — на сайте www.institut-myologie.org

Материал подготовила *Мария Ковальчук*



Леонид Ростиславович Зенков

26 февраля 2012 г. на 74-м году ушел из жизни Леонид Ростиславович Зенков, выдающийся ученый в области клинической нейрофизиологии и эпилептологии.

Леонид Ростиславович родился 10 сентября 1938 г. в семье московских интеллигентов. Отец, Ростислав Леонидович, был профессором Всесоюзного заочного политехнического института. Мать, Екатерина Владимировна, работала врачом-хирургом. Окончив среднюю школу, Леонид Ростиславович поступил в I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, затем в клиническую ординатуру в Клинику нервных болезней. Там состоялось его знакомство с заведующим лабораторией функциональной диагностики М.А. Ронкиным, возбудившим в своем ученике огромный интерес к нейрофизиологии. С 1965 г. вся жизнь Леонида Ростиславовича была

связана с лабораторией — сначала в качестве заведующего кабинетом, затем в должности младшего, старшего, ведущего, а с 1991 г. — главного научного сотрудника.

Кандидатская диссертация Леонида Ростиславовича была посвящена использованию электроэнцефалографии (ЭЭГ) в нейрохирургической практике. Он первым в нашей стране начал экспериментальные работы по внедрению в неврологическую практику метода вызванных потенциалов мозга. Результаты этих работ легли в основу его докторской диссертации «Центральные механизмы афферентации у человека в норме и при неврологической патологии», успешно защищенной в 1977 г., и монографии с таким же названием, написанной в соавторстве с проф. П.В. Мельничуком. В 1982 г. Леонид Ростиславович, в соавторстве с проф. М.А. Ронкиным, опубликовал первое полное руководство для врачей по клинической нейрофизиологии «Функциональная диагностика нервных болезней», которое выдержало несколько изданий и не потеряло своей актуальности и по сей день. На протяжении почти 50 лет активной деятельности Л.Р. Зенкова интересовали самые разные аспекты функционирования мозга, но последние 2 десятилетия он уделял особое внимание проблемам патогенеза, диагностики и лечения эпилепсии.

В своей научной и практической работе Леонид Ростиславович занимался разработкой и внедрением в практику новых нейрофизиологических методов исследования. Он автор сотен научных работ, в том числе 8 монографий, 11 изобретений, разработчик компьютеризированных программ и приборов для ЭЭГ, вызванных потенциалов, электромиографии и ЭЭГ-видеомониторинга. Леонид Ростиславович известен фундаментальными исследованиями в области фармакорезистентной эпилепсии, непароксизмальных эпилептических расстройств и эпилептических энцефалопатий. Он являлся действительным членом Академии медико-технических наук РФ, Нью-Йоркской академии наук, Европейской академии эпилепсии (EUREPA), членом президиума Ассоциации клинических нейрофизиологов России, членом Бюро Российской противоэпилептической лиги, экспертом Европейской комиссии по эпилептологии, клинической нейрофизиологии и экспертным системам, экспертом Комиссии Совета Европы по Исследованиям и технологическому развитию, членом редколлегии нескольких неврологических журналов.

Неоценим педагогический талант Леонида Ростиславовича. Превосходный лектор, автор обширной дидактической литературы, организатор ежегодных международных, всероссийских и региональных школ-семинаров и конференций по функциональной диагностике и эпилептологии, он щедро дарил свои знания людям.



Им были подготовлены сотни специалистов по клинической нейрофизиологии и эпилептологии. Под его руководством было защищено 11 кандидатских и 2 докторские диссертации. Его выступления и лекции, с которыми он объездил полмира, неизменно отличались яркостью и неформальным подходом к теме.

Как опытный врач-эпилептолог Леонид Ростиславович помог тысячам больных, к нему на консультацию направляли в наиболее сложных случаях. Первым в нашей стране он применил кетогенную диету для лечения фармакорезистентной эпилепсии.

Леонид Ростиславович отличался необыкновенным жизнелюбием, самоиронией. Он владел несколькими иностранными языками, обладал широким кругом интересов и активно использовал каждую минуту своего свободного времени для общения с коллегами и друзьями. Те, кому посчастливилось с ним об-



щаться, поражались его острому уму и широкой эрудиции по самым разным вопросам — от искусствоведения и иконографии до физики и математики.

Кипучая деятельность Леонида Ростиславовича оборвалась неожиданно, застав врасплох его близких, друзей и коллег. Нам всем будет не хватать замечательного ученого, учителя и друга, скромного и благородного человека.

Общество специалистов по нервно-мышечным болезням, редколлегия журнала «Нервно-мышечные болезни» выражают глубокие соболезнования родным, друзьям и коллегам Леонида Ростиславовича Зенкова.

Благодарим за предоставленные материалы коллег Л.Р. Зенкова Г.Г. Торопину, К.В. Воронкову и Н.А. Шнайдер

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Нервно-мышечные болезни», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинальном формате.
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются. Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15 либо по электронной почте на адрес редакции: info@neuromuscular.ru с обязательным указанием названия журнала.

Готовится к изданию книга «ХРОНИЧЕСКАЯ МИГРЕНЬ»



Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (www.neuromuscular.ru) совместно с Издательским домом «АБВ-пресс» (www.abvpress.ru) готовит к выпуску в ноябре 2012 г. книгу А.Р. Артеменко и А.Л. Куренкова «Хроническая мигрень».

Планируемый тираж – 2000 экземпляров. Книга будет активно распространяться на медицинских профильных мероприятиях, через специализированные и интернет-магазины, а также по предварительной подписке с адресной доставкой.

Монография посвящена хронической мигрени, которая официально была впервые выделена как отдельная форма головной боли только в 2004 г. и отнесена к осложнениям мигрени.

В общей популяции на долю пациентов с хронической мигренью приходится до 3 %, при этом наибольшая распространенность заболевания отмечается среди лиц молодого трудоспособного возраста.

В специализированных клиниках и центрах головной боли у нас в стране и за рубежом пациенты с хроническими ежедневными головными болями составляют до 80 % всех обращений, среди них на долю хронической мигрени приходится до 78 %.

В книге обсуждаются вопросы клиники, диагностики и дифференциального диагноза хронической мигрени. При определении риска развития хронической мигрени анализируется роль депрессии, тревоги, злоупотребления лекарственными препаратами для купирования приступов головной боли, дисфункции перикраниальных мышц и другие факторы. Отдельно обсуждаются патогенетические механизмы хронической мигрени, среди которых дисфункция антиноцицептивных систем ЦНС, изменение возбудимости коры головного мозга, периферическая и центральная сенситизация.

В монографии приведены самые современные данные литературы и собственный опыт авторов по вопросам терапии хронической мигрени – особенностям купирования острого приступа головной боли, методам профилактического лечения и их эффективности в свете доказательной медицины, подробно рассмотрены немедикаментозные методы лечения, а также сделан акцент на терапии коморбидных нарушений.

Книга имеет практическую направленность и предназначена для врачей разных специальностей: неврологов, психиатров, психотерапевтов, терапевтов, врачей общей практики и всех интересующихся проблемами хронической боли в целом и головной боли в частности.

Члены Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» смогут приобрести книгу по специальной сниженной цене.

Нейро-Аудио

прибор для проведения объективной аудиометрии у взрослых и детей с первых дней жизни



- Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы мозга (КСВП/ABR) (воздушная и костная проводимость)
- Слуховые стационарные потенциалы мозга (ССП/ASSR) с одновременной стимуляцией на четырех частотах для каждого уха (multi-ASSR)
- Средне- и длиннолатентные слуховые вызванные потенциалы мозга (ССВП и ДСВП/АЕР: MLR, LLR)
- Задержанная вызванная отоакустическая эмиссия (ЗВОАЭ/ТЕОАЭ)
- Отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ПИОАЭ/ДРОАЭ)
- Спонтанная отоакустическая эмиссия (СОАЭ/СОАЭ)
- Тональная аудиометрия (ТА/РТА) (воздушная и костная проводимость)
- Электрокохлеография (ЭКоХГ/ЕСоhG)
- Вестибулярные миогенные вызванные потенциалы мозга (ВМВП/ВЕМР)
- Когнитивные вызванные потенциалы мозга (Рзоо, MMN)
- Индикация импеданса на передней панели прибора



Основана в 1992

ООО «Нейрософт»

Россия, 153032, г. Иваново, ул. Воронина, д. 5

Россия, 153000, г. Иваново, Главпочтамт, а/я 10

Телефон: +7 4932 24-04-34 Факс: +7 4932 24-04-35

E-mail: com@neurosoft.ru Internet: www.neurosoft.ru

Вестибулярные миогенные вызванные потенциалы мозга (ВМВП/ВЕМР)

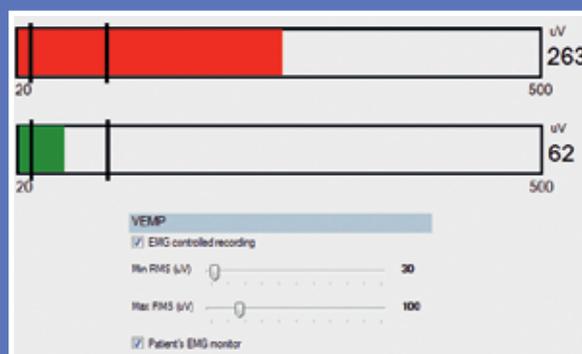
ВМВП — это усредненный мышечный ответ, возникающий в результате воздействия громкого стимула на **вестибулярный аппарат** человека. Ответ может быть получен с использованием акустического стимула высокой интенсивности: щелчка или низкочастотной тональной посылки. Электроды для записи ответа обычно располагают на грудино-ключично-сосцевидной мышце шеи (cVEMP — cervical VEMP) или под глазами (oVEMP — ocular VEMP).

Программа «Нейро-Аудио.NET» позволяет записывать оба варианта ВМВП: **cVEMP** и **oVEMP**. В совокупности они **применяются для наиболее точного определения локализации нарушений вестибулярного аппарата.**

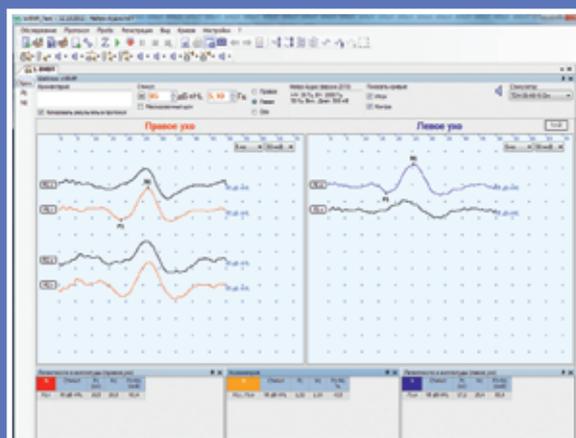
Во время записи cVEMP поддерживается **биологическая обратная связь с пациентом**. На втором мониторе (для пациента) и в окне регистрации (для контроля врача) в реальном времени отображается уровень напряжения мышцы шеи. В настройках задается диапазон допустимых значений. При записи все кривые, не попадающие в диапазон, отбрасываются, а остальные учитываются в итоговом усредненном ответе.

Таким образом, **существенно повышается точность измерений**, потому что автоматически обеспечивается одинаковый уровень напряжения мышц шеи для обеих сторон стимуляции.

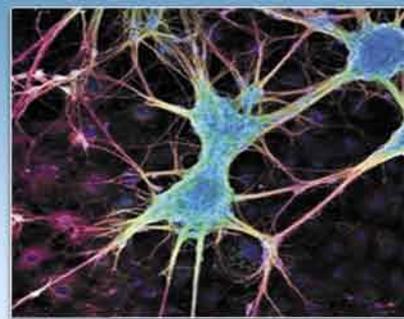
Программа автоматически рассчитывает коэффициент VEMP ratio (асимметрия амплитуд пиков между правой и левой сторонами стимуляции), который используется для постановки диагноза.



Индикация уровня напряжения мышцы шеи



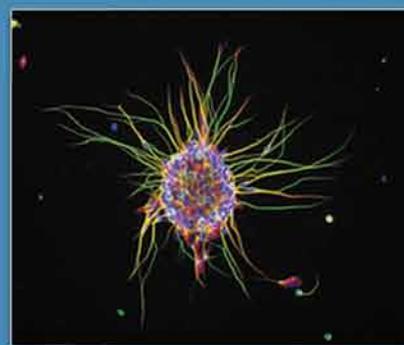
cVEMP



Габagamма[®]

Быстро устраняет невропатическую боль

- ✓ **Международный стандарт терапии¹**
- ✓ **Гибкая схема титрования**



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. Торговое название – Актовегин. Активное вещество: депротенинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru