

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Эпидемиология хронической
воспалительной демиелинизирующей
полиневропатии за рубежом
и в России**

**ЭМГ-стадии денервационно-
реиннервационного процесса**

**Митохондриальная
нейрогастроинтестинальная
энцефалопатия**

**Транскраниальная магнитная
стимуляция при боковом
амиотрофическом склерозе**

**Синдром ригидного человека
с дебютом в грудном возрасте**

NEURO
MUSCULAR

TOM V

2 0 1 5



**НЕВЕСЁЛЫЕ
ЗАГАДКИ :-)**



**1. Сложно подни-
маться по лестнице.
Сложно дышать, лёжа
на спине. Сложно
моему врачу правиль-
но поставить диагноз.
Что это такое?**

**2. Один врач думал,
что это – полимиозит.
Другой думал, что
это – миастения.
Ни один из диагнозов
не был правильным.
Что это?**



**3. Постановка диаг-
ноза какого прогрес-
сирующего нервно-
мышечного заболевания
занимает в среднем
7 лет¹, хотя оно диагно-
стируется простым**



Б • О • Л • Е • З • Н • Ъ П • О • М • П • Е

**ТЯЖЕЛОЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ И ЧАСТО ФАТАЛЬНОЕ НЕЙРОМЫШЕЧНОЕ
ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ, НЕСМОТРЯ НА ЯРКИЕ СИМПТОМЫ,
ЧАСТО ОСТАЕТСЯ НЕДИАГНОСТИРОВАННЫМ¹**

 **Myozyme®**
(alglucosidase alfa)

**Первый и единственный препарат для лечения болезни Помпе,
который меняет естественное течение заболевания за счет
улучшения и поддержания функции мышц, что позволяет
пациентам вести более активную и полноценную жизнь^{2,3,4}**



1. Hirschhorn R, Reusser A.J. Glycogen storage disease type II: acid-alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: Mc Graw Hill 2001; 3389-3420.
2. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. Mol Genet Metab. Nov 2012;107(3):456-461.
3. Van Capelle CL, van der Beek NA, Hagemans ML, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. Neuromuscul Disord. Dec 2010;20(12):775-782.
4. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. Apr 2010; 362(15):1396-1406.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

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

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

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, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

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; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

- Каждый иллюстративный материал должен быть прикреплен отдельным файлом.
- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- 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 подрисуночными 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, использо-

ванные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной 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 желательнее 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.

Рассмотрение статьи занимает не менее 8 недель.

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, ответственному секретарю
www.neuromuscular.ru, e-mail: info@neuromuscular.ru

аЭЭГ

НЕЙРОМОНИТОР

монитор церебральной функции с тачскрин-дисплеем на мобильной тележке



✓ ПРОСТОЙ И УДОБНЫЙ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ

Для начала мониторинга достаточно наложить 4 электрода на голову пациента и нажать несколько кнопок на экране прибора. Благодаря интерфейсу тачскрин прибором можно управлять без клавиатуры и мыши, просто касаясь пальцем элементов управления на экране. Вся система располагается на мобильной тележке с плавным ходом, поэтому «Нейромонитор» можно легко переместить из палаты в палату.

✓ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

«Нейромонитор» предназначен для длительного мониторинга аЭЭГ, а также контроля кардиореспираторных функций (дыхания, уровня насыщения крови кислородом, электрокардиограммы). Благодаря упрощенной системе регистрации результат исследования может трактоваться неонатологом без участия невролога.

Кроме диагностики нарушений ЦНС у новорожденных, «Нейромонитор» используется для неврологических исследований взрослых пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

В сложных случаях «Нейромонитор» трансформируется в полнофункциональный 8-канальный энцефалограф для длительного ЭЭГ-видеомониторинга: с регистрацией ЭЭГ, видео, звука, с онлайн-детекцией спайков и острых волн, с картированием и т. д.

✓ АВТОМАТИЧЕСКОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ аЭЭГ-ПАТТЕРНОВ

Выделенные и кодированные цветом патологические аЭЭГ-паттерны приобретают строго определенную форму при некоторых нарушениях деятельности центральной нервной системы, и их смогут интерпретировать даже начинающие врачи и медсестры.

✓ СИНХРОННАЯ ВИДЕОЗАПИСЬ

Видеозапись обследования ведется синхронно с регистрацией ЭЭГ и трендов аЭЭГ, ЭКГ, SpO₂. К видеозаписи можно обратиться для уточнения диагноза в сложных случаях, когда визуальная интерпретация трендов дает неоднозначные результаты.



Нейрософт
Медицинское диагностическое оборудование

www.neurosoft.com, com@neurosoft.ru

Телефоны: +7 4932 24-04-34, +7 4932 95-99-99

Факс: +7 4932 24-04-35

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

С 2011 года журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал «Нервно-мышечные болезни» зарегистрирован в Elibrary, Ulrich's Periodical Directory, ResearchBible, AcademicKeys, iNeicon, ВИНТИ, РГБ, Crossref, OCLC (Worldcat). Статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М

www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

NEUROMUSCULAR DISEASES

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, ведущий специалист в области неврологии, клинической и экспериментальной нейрофизиологии в России; председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Супонова Наталья Александровна, д.м.н., невролог, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр неврологии», член правления и ученый секретарь Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ковальчук Мария Олеговна, невролог, член правления Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», научный сотрудник отделения нейрофизиологии University medical center Utrecht (Нидерланды)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артемко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник Лаборатории патологии вегетативной нервной системы Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Москва, Россия)

Бойко Алексей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова», невролог, главный внештатный специалист-невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель Московского городского центра рассеянного склероза (МГЦРС) (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Адрес редакции:

Москва, Каширское шоссе, 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, 24,
стр. 15, ответственному секретарю
www.neuromuscular.ru
e-mail: info@neuromuscular.ru

Заведующая редакцией А.Г. Шегай
Корректор В.Е. Ефремова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий массовых коммуникаций
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.

2 '15
ТОМ V

ISSN 2222-8721
Нервно-мышечные
болезни.
2015. Том V. № 2. 1—58

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Отпечатано
в ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующий Лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, председателем правления «Всероссийского общества редких (орфанных) заболеваний» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, руководитель отдела исследований мозга ФГБУ «Научный центр неврологии» РАН, вице-президент Европейской федерации неврологических обществ, президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, национальный координатор Европейской программы по болезни Гентингтона (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, действительный член Европейского общества исследователей сна (ESRS) (Москва, Россия)

Карлов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, невролог, специалист в области вертебральной неврологии и мануальной медицины (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, специалист в области детской неврологии, клинической нейрофизиологии в России (Москва, Россия)

Ляпин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и эпилептологии, заведующий отделением психоневрологии с центром реабилитации детей с двигательными нарушениями ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, невролог, врач высшей категории (Москва, Россия)

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, заведующая отделением реабилитации ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко, главный невролог ДЗ ОАО РЖД, заместитель председателя проблемной комиссии Минздрава России по заболеваниям периферической нервной системы и боли, член Президиума Общества неврологов России, профессор кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и кафедры неврологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая лабораторией клинической патологии мотонейрона НИИ общей патологии и патофизиологии, врач высшей категории (Москва, Россия)

Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, невролог, директор ФГБУ «Научный центр неврологии» РАН, член-корреспондент РАН (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д. б. н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики, ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра городской многопрофильной больницы №2, ответственный за международные связи кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Саназде Александр Георгиевич, д.м.н., профессор, невролог, руководитель отдела нервно-мышечной патологии Российского миастенического центра НИИ общей патологии и патофизиологии РАН (Москва, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики Ярославского государственного медицинского университета, председатель Ярославского отделения и член Президиума правления Всероссийского общества неврологов, член Президиума правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, директор-координатор Международной программы «Диабет», ведущий научный сотрудник, руководитель научной группы кафедры диабетологии и эндокринологии РМАПО Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, ответственный секретарь журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», заместитель главного редактора журнала «Клинико-лабораторный консилиум», руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Росздрава (Москва, Россия)

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, невролог, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, заместитель главного врача по науке ФГБУЗ КБ №51 ФМБА России (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Васильев Владимир Иванович, д.м.н., профессор ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии, ревматолог (Москва, Россия)

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации Московского государственного медико-стоматологического университета, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, главный нейрохирург ДЗ Москвы (Москва, Россия)

Казаков Валерий Михайлович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, невролог, член неврологического общества Санкт-Петербурга, Всемирного общества по мышечным болезням (Лондон, Англия), Объединенного общества по ЛЛПМД (Легсингтон, США), Общества по нервно-мышечным болезням им. Гетано Конте (Неаполь, Италия), Общества по истории нервно-мышечных болезней им. Мериона (Лондон, Англия), Научной группы по истории нейронаук Всемирной федерации неврологии, Нью-Йоркской академии наук, почетный член Института им. Дюшенна Университета г. Пуатье (Франция)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО РМАПО, член исполнительного комитета Европейской секции Movement Disorders Society, член Правления Всероссийского общества неврологов, член Президиума Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, главный редактор журнала «Пожилый пациент», сотрудник Центра экстрапирамидных заболеваний (Москва, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Минздрава России им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог высшей категории Клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева, ведущий специалист России по вопросам лечения врожденной патологии периферической нервной системы (Ярославль, Россия)

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета РГМУ, главный внештатный специалист «детский невролог» Минздрава России, член Королевского медицинского общества Великобритании, Международной ассоциации детских неврологов, Европейской академии эпилепсии, Президиума Всероссийского общества неврологов (Москва, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господинова, д.м.н., профессор ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Гаусманова-Петрусевич И., профессор, невролог, нейрофизиолог (Польша)

МакКомас А., профессор Университета McMaster, невролог, нейрофизиолог (Гамильтон, Канада)

Уртизбереа Андони (Andoni Urtizberea), педиатр, специалист по реабилитации и физической терапии, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Hendaye, научный руководитель Европейского нервно-мышечного центра (Баарн, Нидерланды), ответственный секретарь Института миологии, госпиталь Сальпетриер (Hôpital de la Salpêtrière) (Париж, Франция), заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией (госпиталь Hendaye), руководитель и учредитель Парижской летней миологической школы (Франция)

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Leading Specialist in Neurology, Clinical and Experimental Neurophysiology in Russia; Chairman of the Regional Public Organization “Society of Neuromuscular Diseases Specialists” (Moscow, Russian Federation)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Suponeva Natalia A., MD, PhD, Neurologist; Senior Researcher, Research Center of Neurology; Member of the Board and Academic Secretary, Regional Public Organization “Society of Neuromuscular Diseases Specialists” (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., Neurologist; Member of the Board, Regional Public Organization “Society of Neuromuscular Diseases Specialists”; Scientific Researcher, Department of Neurophysiology, University medical center Utrecht (Netherlands)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist; Highest-Grade Physician; Leading Researcher, Laboratory of Autonomic Nervous System Disease, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation)

Boiko Aleksey N., MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Neurologist; Freelance Principal Neurologist, Moscow Healthcare Department; Director, Moscow City Cancer for Multiple Sclerosis; Physician-in-Chief, City Clinical Hospital Eleven (Moscow, Russian Federation)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist; Principal Researcher, Medical Center of Medical Genetics, Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Zakharova Ekaterina Y., MD, PhD, Geneticist; Head, Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical Center of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences; Chairwoman of the Board, All-Russian Society of Rare (Orphan) Diseases (Moscow, Russian Federation)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head, Department of Brain Researches, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences; Vice-President, European Federation of Neurological Societies; President, National Parkinson's Disease and Movement Disorder Society; Russian Coordinator of the European Huntington's Disease Program (Moscow, Russian Federation)

Kalinkin Aleksandr L., PhD, Cardiologist; Full Member, European Sleep Research Society (ESRS) (Moscow, Russian Federation)

Karlov Aleksey V., MD, PhD, Professor, Neurologist; Specialist in Vertebroneurology and Manual Medicine (Moscow, Russian Federation)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Specialist in Pediatric Neurology, Clinical Neurophysiology in Russia (Moscow, Russian Federation)

Lapin Sergey V., PhD, Allergist/Immunologist; Head, Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Neurologist; Professor, Higher-Category Physician, Department of Neurology and Epileptology; Head, Department of Psychoneurology with Center for Rehabilitation of Children with Movement Disorders, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head, B.M. Gekht Neurological Center; Head, Unit of Rehabilitation, N.A. Semashko Central Clinical Hospital Two; Principal Neurologist, Healthcare Department, OAO “RZhD”, Deputy Chairwoman, Task Force on Peripheral Nervous System Diseases and Pain, Ministry of Health of Russia; Member of the Presidium, Russian Society of Neurologists; Professor, Department of Nervous System Disorders, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Professor, Department of Neurology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia; Head, Laboratory of Clinical Pathology of the Motor Neuron, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; Higher-Category Physician (Moscow, Russian Federation)

Piradov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Neurologist; Deputy Director for Science, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences; Corresponding Member, Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Polyakov Aleksandr V., PhD, Professor, Geneticist; Head, DNA Diagnostic Laboratory, Medical Center of Medical Genetics, Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist; Head, Neurocenter, City Multiprofile Hospital Two; Responsible for International Relations, Department of Neurology and Neurosurgery, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Sanadze Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head, Department of Neuromuscular Diseases, Russian Myasthenia Center, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head, Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University; Chairman, Yaroslavl Branch and Member of the Presidium, National Stroke Society (NSS) (Yaroslavl, Russian Federation)

Strokov Igor A., PhD, Neurologist; Associate Professor; Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Coordinating Director, International Diabetes Program; Leading Researcher, Head, Research Group, Department of Diabetology and Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician; Executive Secretary of the journal "Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii" (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics); Deputy Editor-in-Chief of the journal "Kliniko-Laboratornyi Konsilium" (Clinical Laboratory Concilium); Head, Research Laboratory of General Pathology, Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Russian Healthcare Agency (Moscow, Russian Federation)

Shnaider Natalia A., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; Head, Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics, and Brain Research, University Clinic, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency of Russia (Krasnoyarsk, Russian Federation)

EDITORIAL COUNCIL

Vasilyev Vladimir I., MD, PhD, Professor, Rheumatologist; V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Leading Researcher, Laboratory of Intensive Therapies (Moscow, Russian Federation)

Grin Andrey A., MD, PhD, Professor, Department of Neurosurgery and Neurorehabilitation, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Neurosurgeon; Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care; Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

Kazakov Valery M., MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Neurologist; Member, Saint Petersburg Neurology Society; World Muscle Society (London, UK); Member, United Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Society (Lexington, USA); Member, Gaetano Conte Neuromuscular Diseases Society (Naples, Italy); Member, Merion Society for the History of Neuromuscular Diseases (London, UK); Member, Research Group for the History of Neurosciences, World Federation of Neurology; Member, New York Academy of Sciences; Honorary Member, Duchenne Institute, Poitiers University (France)

Levin Oleg S., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head, Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Member of the Executive Committee, Movement Disorders Society-European Section, Member of the Board, All-Russian Society of Neurologists; Member of the Presidium, National Parkinson's Disease and Movement Disorder Society; Editor-in-Chief of the journal "Pozhiloi Patsient" (Elderly Patient); Researcher, Center of Extrapyrmidal Diseases (Moscow, Russian Federation)

Nikolaev Sergei G., PhD, Assistant Lecturer, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Novikov Mikhail L., Higher-Category Traumatic Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care; Russia's Leading Specialist in Treatment of Congenital Diseases of the Peripheral Nervous System (Yaroslavl, Russian Federation)

Petrukhin Andrey S., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head, Department of Neurology, Faculty of Pediatrics, Russian State Medical University; Freelance Principal Specialist, "Detskiy Nevrolog" (Pediatric Neurologist), Ministry of Health of Russia; Member, Royal Medical Society of the United Kingdom; Member, International Child Neurology Association; Member, European Epilepsy Academy; Member of the Presidium, All-Russian Society of Neurologists (Moscow, Russian Federation)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist; Head, Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russian Federation)

Revenko Sergey V., PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

FOREIGN EDITORS

Hausmanova-Petrusevich I., Professor (Poland)

McComas A., Professor, McMaster University, Neurologist; Neurophysiologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, Pediatrician; Specialist in Rehabilitation and Physical Therapy; Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital; Science Supervisor, European Neuromuscular Center (Baarn, Netherlands); Executive Secretary, Myology Institute; Hôpital de la Salpêtrière (Paris, France), Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases (Hendaye Hospital); Head and Founder, Paris Summer Myology School (France)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Т.Е. Попова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, Т.Я. Николаева, Е.А. Кантимирова*
Эпидемиология хронической воспалительной демиелинизирующей
полиневропатии за рубежом и в России 10
- С.С. Никитин*
Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса
при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии. 16
- Л. М. Борискина*
Эффективность Актовегина при лечении заболеваний
центральной и периферической нервной системы 25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.С. Бакулин, А.В. Червяков, М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов*
Возможности навигационной транскраниальной магнитной стимуляции
в сложных диагностических случаях вовлечения верхнего мотонейрона:
клиническое наблюдение 32

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- С.А. Мальмберг, Е.Л. Дадали, Д.Б. Жумаханов, А.Х. Джаксыбаева*
Синдром ригидного человека с дебютом в грудном возрасте 38
- С.А. Курбатов, В.П. Федотов, П.Г. Цыганкова, Е.Ю. Захарова, С.Н. Липовка*
Дифференциальная диагностика митохондриальной нейрогастроинтестинальной
энцефаломиопатии. Первое клиническое описание в России 44

ИЗ ИСТОРИИ НЕВРОЛОГИИ

- М.О. Ковальчук, С.С. Никитин*
Изучение нервно-мышечной патологии в России.
История и перспективы 55

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- T.E. Popova, N.A. Shnayder, M.M. Petrova, T.Ya. Nikolaeva, E.A. Kantimirova*
Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy abroad and in Russia 10
- S.S. Nikitin*
Electromyographic stages of denervation/reinnervation process at neuromuscular diseases: need for revision 16
- L.M. Boriskina*
Efficacy of Actovegin in the treatment of the central and the peripheral nervous system 25

ORIGINAL REPORTS

- I.S. Bakulin, A.V. Chervyakov, M.N. Zakharova, N.A. Suponeva, M.A. Piradov*
Navigated transcranial magnetic stimulation possibilities in difficult diagnostic cases upper motor neuron lesions – case report 32

CLINICAL DISCUSSION

- S.A. Malmberg, E.L. Dadali, D.B. Jumakchanov, A.Kch. Djaksibaeva*
Stiff-person syndrome with early onset in infancy 38
- S.A. Kurbatov, V.P. Fedotov, P.G. Tsygankova, E.Y. Zakharova, S.N. Lipovka*
Differential diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. First clinical description in Russia 44

FROM THE HISTORY OF NEUROLOGY

- M.O. Kovalchuk, S.S. Nikitin*
Research of Neuromuscular pathology in Russia. Background and perspectives 55

Эпидемиология хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии за рубежом и в России

Т.Е. Попова^{1,2}, Н.А. Шнайдер^{1,3}, М.М. Петрова¹, Т.Я. Николаева², Е.А. Кантимирова¹

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

² ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России; 677000, Якутск, ул. Ойунского, 27;

³ ФГБУЗ «Клиническая больница №51» ФМБА России; 662971, Красноярский край, Железногорск, ул. Кирова, 5

Контакты: Татьяна Егоровна Попова tata2504@yandex.ru

Представлен обзор результатов эпидемиологических исследований хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП) в России и за рубежом. Показано, что распространенность ХВДП различается в разных странах, что обусловлено использованием разных критериев диагностики. Следует заметить, что на получении достоверности эпидемиологических показателей сказываются трудности диагностики атипичных форм заболевания.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, атипичные формы, эпидемиология, популяция, распространенность, заболеваемость, синдром Гийена–Барре, вирус герпеса, критерии диагностики, синдром Льюиса–Самнера, мультифокальная моторная нейропатия

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-10-15

Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy abroad and in Russia

T.E. Popova^{1,2}, N.A. Shnyder^{1,3}, M.M. Petrova¹, T.Ya. Nikolaeva², E.A. Kantimirova¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Healthcare; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;

² North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov; 27, Oiunsky str., Yakutsk, 677000, Russia;

³ Federal State Budget Healthcare Institution "Clinical Hospital No. 51" at the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 5, Kirova Str., Zheleznogorsk, Krasnoyarsk territory, 662971, Russia

Current article provides an overview of the results of epidemiological studies of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in Russia and abroad. It is shown that the prevalence of CIDP is different in countries, due to the use of different diagnostic criteria. It should be noted that the reliability of epidemiological prevalence and incidence is affected by difficulties of diagnosis of atypical forms of the disease.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, atypical forms, epidemiology, population, prevalence, morbidity, Guillain–Barre syndrome, herpes viruses, diagnostic criteria, Lewis–Sumner syndrome, multifocal motor neuropathy

Введение

Хронические иммуноопосредованные демиелинизирующие полиневропатии включают в себя классическую хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП), дистальную сенсорную полиневропатию, приобретенную мультифокальную демиелинизирующую сенсорно-моторную невропатию (синдром Льюиса–Самнера) и мультифокальную моторную нейропатию [1].

ХВДП – аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением миелиновой оболочки периферических нервов [2–10]. На долю ХВДП приходится примерно 20–50 % недиагностированных полиневропатий [11, 12]. ХВДП является приобретенной невропатией, в развитии которой большое значение имеют изменения иммунологической реактивности организма и возникновение аутоиммунного процесса [3, 8,

13–20]. До сих пор специфические антигены, провоцирующие процесс демиелинизации, не идентифицированы. По данным отечественных и зарубежных авторов [21–23], при проведении полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа на нейротропные вирусы семейства *Herpes viridae* у пациентов с ХВДП в 45 % случаях верифицирована хроническая вирусная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), в 4,5 % случаев – цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), в 13,6 % случаев выявлено сочетание ВПГ-1 и ВЭБ и в 9 % – сочетание ЦМВ и ВЭБ. Подчеркивается особая роль ВЭБ в реализации аутоиммунного процесса. В работах С.А. Thornton и соавт. [24] и А.И. Bhigjee [25] показана связь ХВДП у жителей африканского континента с вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ).

Клинические формы ХВДП включают типичные (классическая форма) и атипичные варианты. К последним относятся:

- синдром Льюиса—Самнера (приобретенная мультифокальная демиелинизирующая сенсорно-моторная невропатия);
- приобретенная дистальная демиелинизирующая сенсорная невропатия;
- фокальные формы (с вовлечением плечевого или пояснично-крестцового сплетений или с поражением одного или нескольких периферических нервов верхних или нижних конечностей);
- чисто моторные формы;
- чисто сенсорные формы (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулоневропатию с центральным воздействием на процессы в первичном сенсорном нейроне) [26—31].

Синдром Льюиса—Самнера и дистальную сенсорную форму относят как к отдельной категории хронических иммуноопосредованных демиелинизирующих полинейропатий [1], так и к атипичным формам ХВДП [27]. Клинические проявления классической ХВДП характеризуются относительно симметричными дистальными парезами с нарушением чувствительности в дистальных отделах конечностей и снижением глубоких рефлексов. При ХВДП с поражением нервных корешков могут быть и проксимальные парезы [26, 32—35].

Заболеваемость и распространенность ХВДП

ХВДП встречается как у взрослых, так и у детей. Средний возраст начала заболевания — около 50 лет. Распространенность ХВДП среди взрослых составляет 1,0—1,9 на 100 тыс. человек. В возрастной группе 0—9 лет частота случаев была 0,23 на 100 тыс., а в группе 10—19 лет — 0,48. При анализе возрастного распределения распространенность 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. [33]. Описаны случаи конгенитальной [34] и неонатальной ХВДП [35, 36]. Распространенность ХВДП в целом составляет от 1 до 8—9 на 100 тыс. Обычно мужчины заболевают в 2 раза чаще [10, 12, 13, 33, 37—43].

Нами проанализированы эпидемиологические исследования ХВДП, проведенные в странах Европы (Англия, Италия, Норвегия), Ближнего Востока (Египет, Оман), Азиатско-Тихоокеанского региона (Индия, Тайвань, Япония), Северной (США, Мексика) и Южной Америки (Бразилия), Австралии, Африки (ЮАР, Зимбабве).

Наиболее полные исследования были проведены в Европе. Одно из исследований эпидемиологии ХВДП проведено на севере Италии — Пьемонте и Валле д'Аоста [38]. Общая численность населения обследуемого региона составила 4 334 225 чел. Общий коэф-

фициент распространенности составил 3,58 на 100 тыс. населения (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,02—4,20). Среднегодовой темп заболеваемости достигал 0,36 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 0,29—0,44), соотношение мужчин и женщин составило 2,3:1. В 14 случаях отмечено сочетание ХВДП с сахарным диабетом [38, 40].

В 1995 г. проводили эпидемиологические исследования ХВДП в юго-восточной Англии с охватом 4 регионов Темзы с общей популяцией 14 049 850 чел. Основным показателем распространенности ХВДП составил 0,67 на 100 тыс. населения (диапазон 0,46—1,24 на 100 тыс.) [41]. Распространенность ХВДП в юго-восточной части Объединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии колебалась от 1 до 7,1 на 100 тыс. [41, 42, 44, 45].

В 2008 г. завершили исследования распространенности и заболеваемости ХВДП в графствах Великобритании Лестершир и Ратленд с населением 963 600 чел. Используя клинические и электрофизиологические критерии диагностики Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), выявили распространенность 4,77 на 100 тыс. (95 % ДИ 3,49—6,37). При применении критериев Американской академии неврологии (AAN) этот показатель составил 1,97 на 100 тыс. в этой же группе населения (95 % ДИ 1,19—3,08). Синдром Льюиса—Самнера был диагностирован у 15,2 % больных, а 23,9 % имели чисто сенсорное начало. Среднегодовая заболеваемость за 3 года составила 0,70 на 100 тыс. в год с использованием критериев EFNS (95 % ДИ 0,43—1,08) и 0,35 на 100 тыс. в год с использованием критериев AAN (95 % ДИ 0,17—0,64). Таким образом, критерии AAN могут недооценивать распространенность и заболеваемость. Критерии EFNS обеспечивают более высокую диагностическую чувствительность и имеют большую клиническую значимость [18]. Возраст начала был старше у лиц с ХВДП (70—79 лет), чем у пациентов с мультифокальной моторной нейропатией (50—59 лет) [27, 46—49].

Норвежские исследователи выявили максимальный уровень распространенности ХВДП: 7,7 на 100 тыс. населения [12, 42]. Это можно объяснить использованием различных критериев включения/исключения, электродиагностики [49], а также небольшой численностью исследованной популяции (155 464 чел.). Так, в исследовании распространенности ХВДП среди населения Великобритании включались пациенты с мультифокальной моторной нейропатией, хотя были исключены те, у кого выявлялся парапротеин [41].

В Египте было обследовано 42 223 чел., проживающих в провинции Асьют, из них 13 288 (31,5 %) пациентов из городской и 28 935 (68,5 %) из сельской местности. Распространенность синдрома Гийена—Барре (СГБ) и ХВДП составила 12 на 100 тыс. населения.

Данное исследование показало высокую распространенность периферических невропатий среди населения Египта, причем выше в сельской местности [50].

В проспективном исследовании с января 1992 по декабрь 2000 г. проведена оценка детей с острыми вялыми параличами в поликлинике и нейрофизиологической лаборатории при Университетском госпитале Султан Кабус в Омане. Из 82 детей с острыми вялыми параличами доля СГБ составила 45,1 %, ХВДП – 6,1 % [51].

Среди стран Азиатско-Тихоокеанского региона эпидемиологические исследования были проведены в Индии, Тайване и Японии. Проспективное исследование в 2 крупных больницах Калькутты, самого большого города в восточной части Индии, с целью выяснения спектра периферических невропатий с июня 1998 по январь 2003 г., включило изучение 225 пациентов. В основном это были мужчины на 4-м десятилетии жизни. Среди основных причин выявлены СГБ, сахарный диабет и ХВДП [52–54].

С июля 1988 по июнь 1989 г. в 5 неврологических центрах Тайваня анализировали этиологию полиневропатий у 520 больных. Воспалительные полиневропатии были диагностированы в 34 случаях (6,53 %), в том числе у 21 пациента с СГБ и 13 пациентов с ХВДП [52].

В течение 1988–1992 гг. в префектуре Тоттори (Япония) исследовали частоту воспалительных неврологических и нервно-мышечных заболеваний, в том числе СГБ, ХВДП. Ежегодная заболеваемость СГБ составила 1,14 на 100 тыс. населения [54]. Для характеристики эпидемиологических особенностей ХВДП у японского населения провели общенациональную оценку показателей распространенности и заболеваемости в Японии. Уровень распространенности составил 1,61 на 100 тыс. в общей численности населения, 2,01 у мужчин и 1,23 у женщин. Зависимые от возраста показатели распространенности были 0,23 у детей и подростков (< 15 лет), 1,50 у молодых и лиц среднего возраста (15–55 лет) и 2,31 у пожилых людей (> 55 лет). Темпы распространенности в зависимости от пола и возраста были 0,22 у мужчин и 0,24 у женщин подросткового возраста, 1,81 у мужчин и 1,19 у женщин молодого возраста, 3,12 у мужчин и 1,64 у женщин пожилого возраста. Годовой показатель заболеваемости был 0,48 на 100 тыс. в общей численности населения: 0,58 у мужчин и 0,38 у женщин. Зависимость показателя заболеваемости от возраста составила 0,06 для несовершеннолетних, 0,40 у молодых и 0,73 у пожилых людей. Зависимость заболеваемости от пола и возраста была 0,05 у мужчин и 0,08 у женщин подросткового возраста, 0,50 у мужчин и 0,30 у женщин молодого возраста и 0,93 у мужчин и 0,58 у женщин пожилой группы. Оба показателя распространенности и заболеваемости были очень похожи во всех 8 географических областях – от северных до южных районов

Японии. Таким образом, распространенность и заболеваемость ХВДП в Японии были сопоставимы с аналогичными показателями европейского населения [39, 54].

Подобные исследования эпидемиологии ХВДП были проведены и в Олмстед Каунти (штат Миннесота, США), в ходе анализа определена частота (в период с 1982 по 2001 г.) и распространенность заболевания (с 1 января 2000 г.). Средний возраст пациентов с ХВДП составил 58 лет (диапазон 4–83 года) с медианой продолжительности заболевания на момент постановки диагноза 10 мес (диапазон 2–64 мес). Заболеваемость ХВДП составила 1,6 на 100 тыс. населения в год. Распространенность ХВДП – 8,9 на 100 тыс. на 1 января 2000 г. Частота ХВДП аналогична частоте острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии в той же популяции [40].

В Мексиканском центре в 1995–2005 гг. провели ретроспективное исследование 26 пациентов с ХВДП: 12 (46,15 %) мужчин и 14 (53,84 %) женщин в возрасте от 15 до 71 года (40,17 ± 15,7 года). ХВДП в 20,8 % случаев ассоциировалась с другими аутоиммунными заболеваниями [55].

В Университете Сан-Паоло (Бразилия) проанализировано качество жизни пациентов с ХВДП. В исследование был включен 41 пациент с ХВДП, из них 63,4 % мужчин, средний возраст составил 50,6 года, при этом 39 % пациентов нуждались в помощи в повседневной жизни [31].

В Австралии в период с 1980 по 1984 г. проведен анализ случаев СГБ и ХВДП. Было выявлено 110 пациентов, ежегодный рост заболеваемости среди взрослого населения составил 0,9 на 100 тыс. Соотношение мужчин и женщин – 1,3:1. В 90 % случаев были зарегистрированы выраженные изменения при проведении нейрофизиологических исследований [56]. Распространенность ХВДП, оцененная по данным большой популяции взрослых в Австралии, составляет 1,0–1,9 на 100 тыс. человек. В группе пациентов до 20 лет данный показатель был ниже: 0,48 на 100 тыс. [33].

В странах Африки исследования касались изучения связи дизиммунных полиневропатий с ВИЧ. Так, в больницах в Хараре (Зимбабве) изучили клинические особенности ВИЧ у 32 взрослых с воспалительными демиелинизирующими полиневропатиями: 29 больных имели СГБ, 3 пациента – ХВДП. Из 29 пациентов с СГБ 16 (55 %) были ВИЧ-серопозитивными, отмечалась более высокая частота ВИЧ-инфекции, чем среди доноров крови, обследованных среди населения, обслуживаемого этими больницами. Пациенты с ХВДП были ВИЧ-серонегативными [24]. Южная Африка представляет собой эпицентр растущей эпидемии ВИЧ в мире, в том числе Квазулу-Натал, одна из 9 провинций ЮАР. По оценкам, из 5 300 000 человек, инфицированных ВИЧ в Южной

Африке, 1 200 000 проживают в провинции Квазулу-Натал. Среди поражений периферической нервной системы у ВИЧ-инфицированных преобладают СГБ, ХВДП [25].

По данным Н.А. Супоневой, распространенность ХВДП в РФ – в пределах 1–3 на 100 тыс. чел. [13, 14, 57]. В Сибири, согласно результатам исследований Е.А. Кантимировой (на примере ЗАТО Железногорск Красноярского края), распространенность СГБ составила 1,16 на 100 тыс., ХВДП, включая преимущественно сенсорную форму, – 25,5 на 100 тыс. взрослого населения [21, 22]. По данным этой работы, распространенность ХВДП в Красноярском крае превышает ранее описанные показатели.

В таблице представлены сводные данные эпидемиологических исследований в разных регионах мира. Как видно из таблицы, распространенность ХВДП различается: наиболее высокие показатели в Сибирском регионе России, Египте, США. Самые

низкие показатели зарегистрированы в Японии и Австралии.

Заключение

Распространенность ХВДП значительно варьирует от 1,0 до 25,5 на 100 тыс., что во многом зависит от дизайна проводимого эпидемиологического исследования (по обращаемости, сплошное). Также такой разброс в показателях распространенности можно объяснить разными подходами к выбору критериев диагностики, недостаточным учетом пациентов с атипичными формами ХВДП (включая чисто сенсорные формы), что требует совершенствования диагностики для получения более точных эпидемиологических сведений. Определенный вклад в распространенность ХВДП вносят климатогеографические условия, а также влияние инфекционных агентов (вирусов семейства *Herpes viridae*, ВИЧ). Заболевание встречается во всех возрастных группах, чаще среди мужчин.

Эпидемиология хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии в мире

Страна, регион	Группа населения	Распространенность (на 100 тыс.)	Авторы
Азиатско-Тихоокеанский регион, на примере Японии	В общей популяции	1,61	Iijima M., Koike H., Hattori N. et al., 2008; Kusumi M. et al., 1995
	0–15 лет	0,06	
	15–55 лет	0,40	
	> 55 лет	0,73	
Австралия	Общая популяция	1,0-1,9	McLeod et. al., 1999
	0–9 лет	0,23	
	10–19 лет	0,48	
Ближний Восток на примере Египта	Общая популяция	12	Kandil M.R., Darwish E.S., Khedr E.M. et al., 2012
Европа:		4,18	
Англия	Общая популяция	0,67	Lunn M.P., Manji H., Choudhary P.P. et al., 1999
	Общая популяция	4,77	Mahdi-Rogers M., Hughes R.A.C., 2014; Rajabally Y.A., Nicolas G., Piéret F. et al., 2009
Италия	Общая популяция	3,58	Chiò A., Cocito D., Bottacchi E. et al., 2007; Laughlin R., Dyck P., Melton L. et al., 2009
Норвегия	Общая популяция	7,7	Lunn M.P., Manji H., Choudhary P.P. et al., 1999; Rajabally Y.A., Nicolas G., Piéret F. et al., 2009
Россия	Общая популяция	1–3	Супонева Н.А. и соавт., 2007, 2013
	Сибирь, на примере ЗАТО Железногорск, Красноярский край	25,5	Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А., 2009, 2011
США	Общая популяция	8,9	Laughlin R., Dyck P., Melton L. et al., 2009

ЛИТЕРАТУРА

1. Tackenberg B., Lunemann J.D., Steinbrecher A. et al. Classifications and treatment responses in immune-mediated demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2007;68:1622–9.
2. Подчуварова Е.В. Достижения в диагностике и лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и других иммунологически опосредованных невропатий. *Неврол журн* 2003;(4):59–64. [Podchubarova E.V. Advances in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and other immunologically-mediated neuropathies. *Nevrologicheskiy zhurnal = Nevrol J* 2003;(4):59–64. (In Russ.)].
3. Baig F., Knopp M., Rajabally Y.A. Diagnosis, epidemiology and treatment of inflammatory neuropathies. *Br J Hosp Med* 2012;73:380–5.
4. Boukhris S., Magy L., Gallouedec G. et al. Fatigue as the main presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a study of 11 cases. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10(3):329–37.
5. Dalakas M.C. Medscape. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011;7:507–17.
6. Dalakas M.C. Clinical trials in CIDP and chronic autoimmune inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012;7(Suppl):34–9.
7. Koller H., Kieser B., Jandar S., Hartung H.-P. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:1343–56.
8. Pollard J., Armati P. CIDP – the relevance of recent advances in Schwann cell/axonal neurobiology. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16(1):15–23.
9. Saperstein D.S., Katz J.S., Amato A.A., Barohn R.J. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311–24.
10. Védeler C.A., Farbu E., Mellgren S.I. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Acta Neurol Scand* 2013;127(Suppl 196):48–51.
11. Chin R.L., Latov N., Sander H.W. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9:132–7.
12. Mygland Å. Kronisk polyneuropati – Utredning og diagnostikk. *Tidsskr den Nor Laegeforening* 2007;127(3):291–5.
13. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. *Нервные болезни* 2007;(1):40–4. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A., Merkulova D.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with acute onset and respiratory failure. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases* 2007;(1):40–4. (In Russ.)].
14. Супонева Н.А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные. *Нервно-мышечные болезни* 2013;(1):26–33. [Suponeva N.A. Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: review of the literature and our own data. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2013;(1):26–33. (In Russ.)].
15. Kerasnoudis A. The role of neuromuscular ultrasound when diagnosing chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *US Neurol* 2013;9(1):52–4.
16. Magda P., Latov N., Brannagan T.H. III. et al. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 2003;60:1755–9.
17. Rabin M., Mutlu G., Stojkovic T. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;85(8):901–6.
18. Rajabally Y.A., Nicolas G., Piéret F. et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1364–8.
19. Schneider-Hohendorf T., Schwab N., Uçeyler N. et al. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2012;78(6):402–8.
20. Vanasse M., Rossignol E., Hadad E. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;112:1163–9.
21. Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия: дефиниция, эпидемиология, классификация, диагностика. *Вестник клинической больницы № 51*. 2009;(7):22–25. [Kantimirova E.A., Shnyder N.A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: definition, epidemiology, classification, diagnosis. *Bulletin of the Hospital № 51*. 2009;(7):22–25. (In Russ.)].
22. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика отдельных форм полиневропатий (на примере ЗАТО Железнодорожск Красноярского края). *Нервно-мышечные болезни* 2011;(1):34–40. [Shnyder N.A., Kantimirova E.A. Epidemiological and clinical characteristics of some forms of polyneuropathies (on example CATE Zheleznogorsk of Krasnoyarsk region). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2011;(1):34–40. (In Russ.)].
23. Lünemann J.D., Tackenberg B., Stein A. et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. *J Neuroimmunol* 2010;218(1–2):107–11.
24. Thornton C.A., Latif A.S., Emmanuel J.C. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *J Neurol* 1991;41(6):812–5.
25. Bhigjee A.I. Neurological manifestations of HIV infection in Kwazulu-Natal South Africa. *J Neurovirol* 2005;11(Suppl 1):17–21.
26. Barohn R.J., Kissel J.T., Warmolts J.R., Mendell J.R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989;46:878–84.
27. Hughes R.A., Bouche P., Cornblath D.R. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guidelines on management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13:326–32.
28. Lewis R., Jeremy M.S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology, clinical features, and diagnosis. *Neurophysiol Clin* 2004;34(2):71–9.
29. Molenaar D.S., Vermeulen M., de Haan R. Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:84–9.
30. Rajabally Y.A., Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009;39:206–20.
31. Santos P., Almeida-Ribeiro G., Silva D. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: quality of life, sociodemographic profile and physical complaints. *J Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2014;72(3):179–83.
32. Vallat J.M., Tabaraud F., Magy L. et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. *Muscle Nerve* 2003;27:478–85.
33. McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P. et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999;46:910–3.
34. 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.
35. Куренков А.Л., Никитин С.С., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(2):40–51. [Kurenkov A.L., Nikitin S.S., Bursagova B.I., Kuzenkova L.M. Features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2012;(2):40–51. (In Russ.)].
36. Pearce J., Pitt M., Martinez A. A neonatal diagnosis of congenital chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Devel Med Child Neurology* 2005;47(7):489–92.
37. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А., Глушенко Е.В., Козулина Е.А. Эпидемиология периферической нейропатии в России и за рубежом. *Вестник НГУ. Серия: Биология и клиническая медицина* 2009;7(3):139–42. [Shnayder N.A., Kantimirova E.A., Gluschenko E.V., Kozulina E.A. Epidemiology of peripheral neuropathy in Russia and abroad. *Vestnik NSU. Series: Biology and Clinical Medicine*. 2009;7(3):139–42. (In Russ.)].
38. Chiò A., Cocito D., Bottacchi E. et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1349–53.
39. Iijima M., Koike H., Hattori N. et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(9):1040–3.
40. Laughlin R., Dyck P., Melton L. et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009;73:39–45.
41. Lunn M.P., Manji H., Choudhary P.P. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:677–80.
42. Mygland A., Monstad P. Chronic polyneuropathy in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol* 2001;8(2):157–65.
43. Taylor T. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: in a remote northern Ontario hospital. *Can Fam Physician* 2013;59:368–71.
44. Thaisetthawatkul P., Logigian E.L., Hermann R.A., Thomas P.K. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a prevalence study in South-East England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:677–80.
45. Rajabally Y.A., Simpson B.S., Beri S. et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009;39(4):432–8.
46. Mahdi-Rogers M., Hughes R.A.C. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014;21(1):28–33.
47. Hartung H.P., Lehmann H.C., Willson H.G. Peripheral neuropathies: establishing common clinical research standarts for CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011;16(Suppl):63–7.
48. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Taskforce. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991;41:617–8.
49. Albers J.W., Kelly J.J. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve* 1989;12:435–51.
50. Kandil M.R., Darwish E.S., Khedr E.M. et al. A community-based epidemiological study of peripheral neuropathies in Assiut, Egypt. *Neurol Res* 2012;34(10):960–6.
51. Koul R., Chacko A., Javed H. et al. A profile of childhood neuropathies at a university hospital in Oman. *Saudi Med J* 2002;23(4):450–6.
52. Lin K.P., Kwan S.Y., Chen S.Y. et al. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *J Neuroepidemiol* 1993;12(5):257–61.
53. Ghosh B., Sengupta S., Bhattacharjee R. et al. Spectrum of peripheral neuropathy in eastern India. *J Indian Med Assoc* 2006;104(4):168–73.
54. Kusumi M., Nakashima K., Nakayama H., Takahashi K. Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49(3):169–74.
55. San-Juan O.D., Castro-Macias J.I. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. 10 years' experience in a Mexican centre. *Rev Neurol* 2008;46(11):656–9.
56. Storey E., Cook M., Peppard R. et al. Guillain-Barré syndrome and related conditions in Victorian teaching hospitals 1980–84. *Aust NZJ Med* 1989;19(6):687–93.
57. Никитин С.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А. и др. Синдром Гийена–Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом: проблемы дифференциальной диагностики. *Клиническая неврология* 2009;(2):30–5. [Nikitin S.S., Suponeva N.A., Piradov M.A. et al. Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with acute onset: problem of differential diagnosis. *Clinicheskaya nevrologia = J Clin Neurol* 2009;(2):30–5. (In Russ.)].

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

С.С. Никитин

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

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

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

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

DOI: 10.17 650/2222-8721-2015-5-2-16-24

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

S.S. Nikitin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

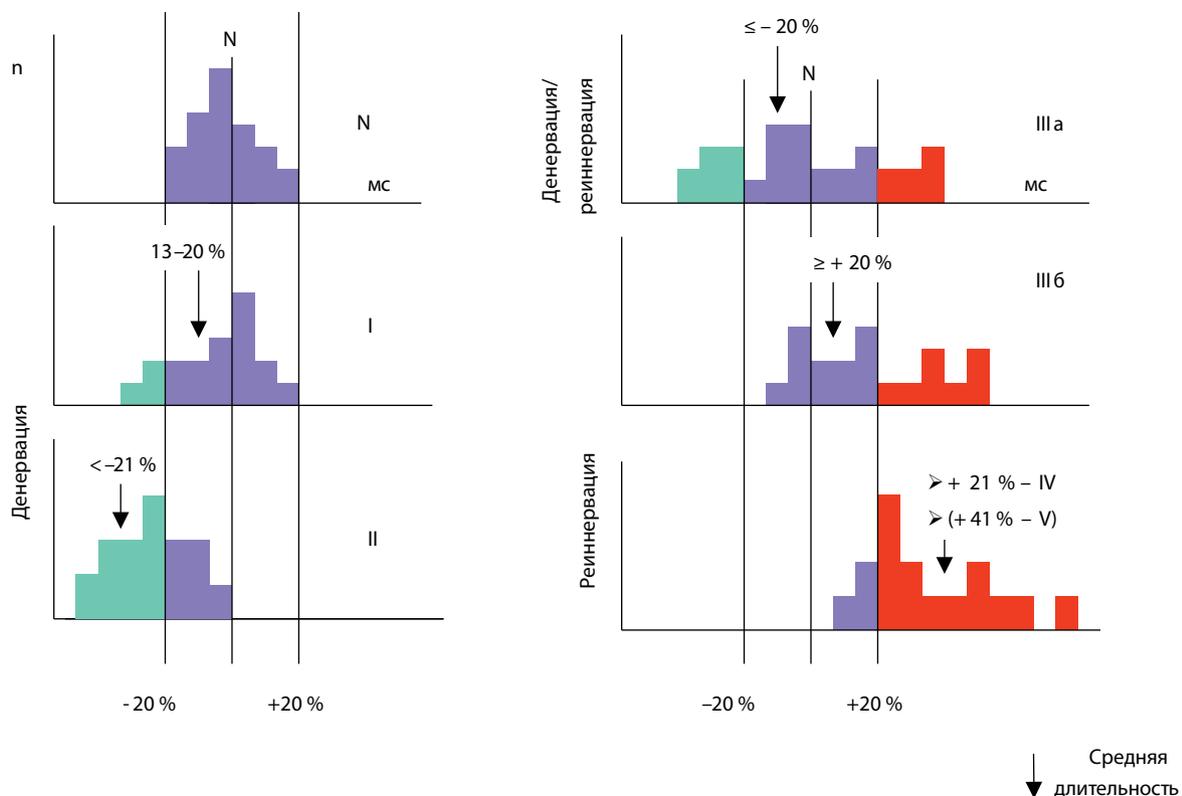


Рис. 1. ЭМГ-стадии ДРП: I – II – III – IV, V

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

Выделенные стадии демонстрировали идею о единстве и неспецифичности общебиологических процес-

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

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

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

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

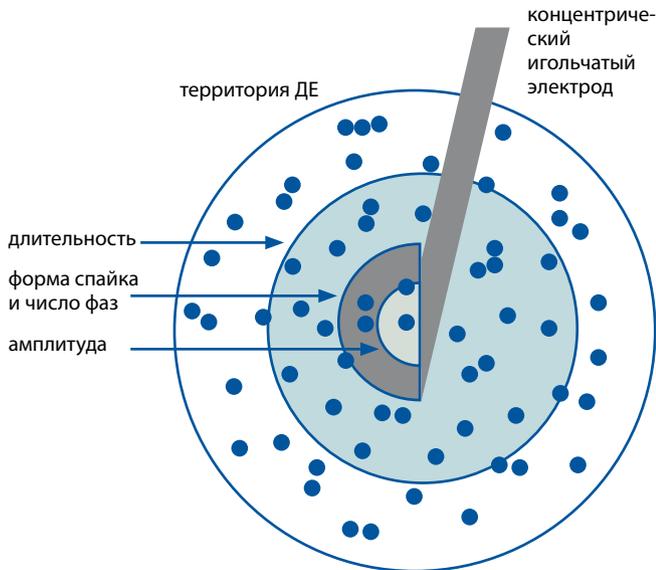


Рис. 2. Структура ДЕ [no Nandedkar S. et al., 1988] (пояснение в тексте)

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

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

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

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

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

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

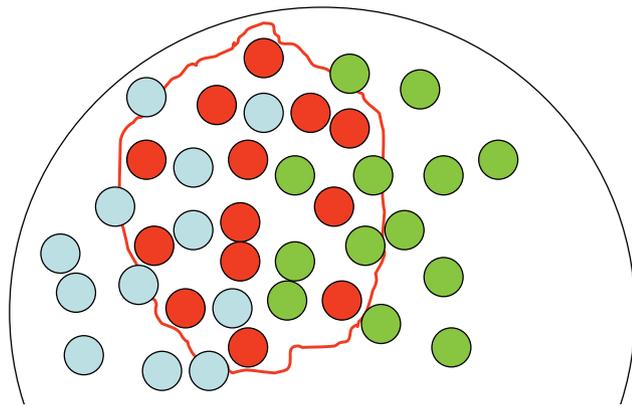


Рис. 3. Схема поперечного сечения мышцы в норме. «Шахматное» распределение МВ трех ДЕ. Красная линия — условная площадь ДЕ. $FD = N$ (пояснение в тексте)

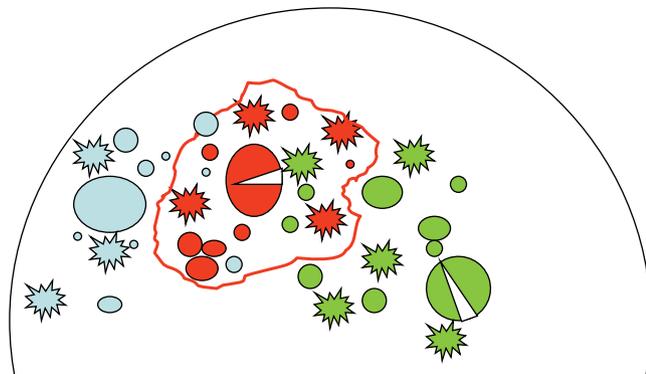


Рис. 4. Изменение архитектоники и уменьшение площади ДЕ при первично-мышечном поражении, $FD > N$. * Некрозы МВ (пояснение в тексте)

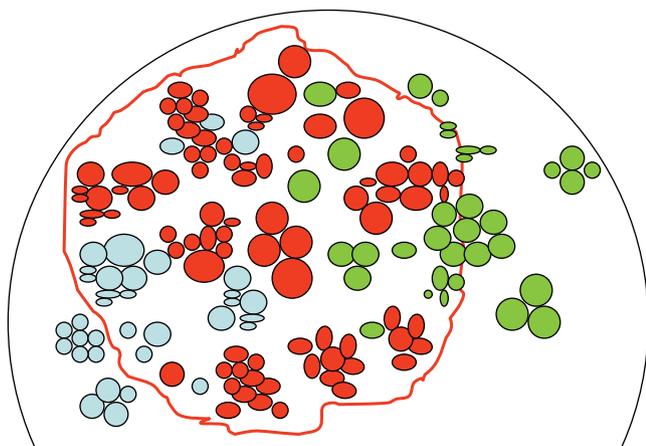


Рис. 5. Изменение архитектоники и увеличение площади ДЕ при нейрогенном поражении, $FD > N$ (пояснение в тексте)

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

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

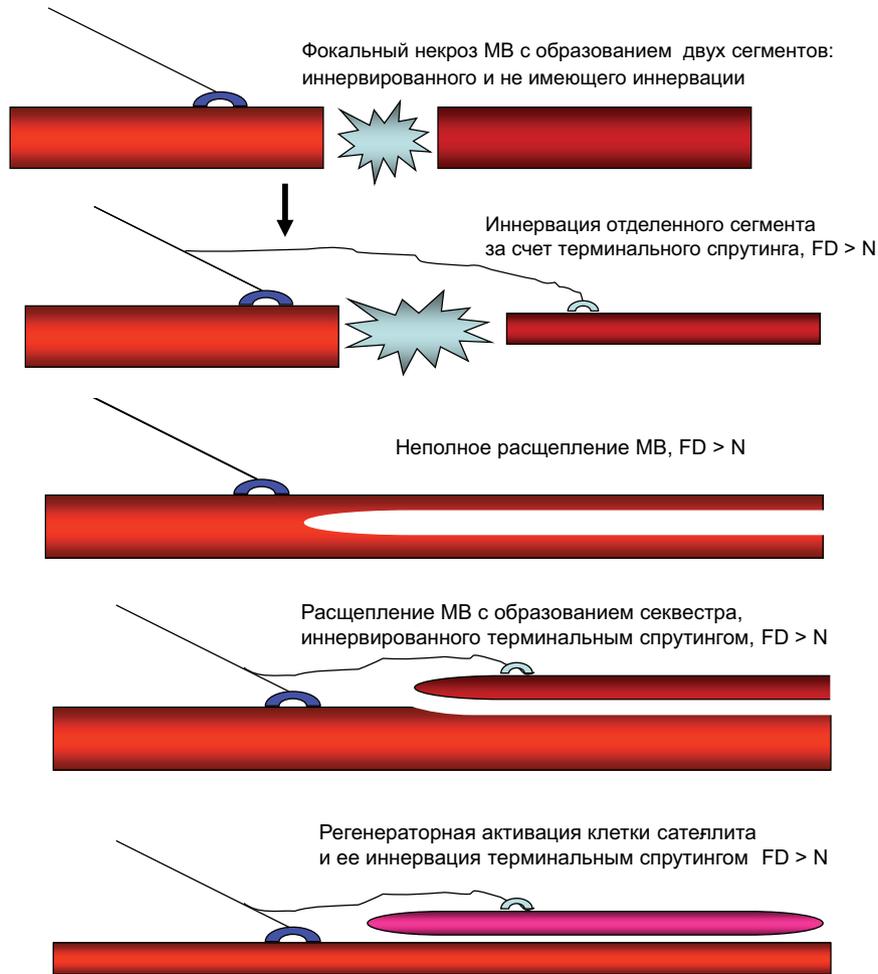


Рис. 6. Варианты патологических изменений при первично-мышечных заболеваниях, приводящие к увеличению FD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

Эффективность Актовегина при лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы

Л.М. Борискина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Лидия Михайловна Борискина boriskina.lidiya@gmail.com

Стимулятор регенерации тканей Актовегин применяется при многих заболеваниях, связанных с нарушением кровообращения. Препарат назначается пациентам с неврологической, эндокринологической, кардиологической и даже офтальмологической патологией. Эффективность Актовегина отмечена при метаболических и сосудистых нарушениях функции головного мозга. Препарат также улучшает трофику тканей при травмах, ожогах и язвах разной этиологии, предупреждает развитие последствий при периферических сосудистых нарушениях. Актовегин активно используется у пациентов с длительно текущим сахарным диабетом для профилактики и лечения таких осложнений, как сосудистая деменция и периферическая полинейропатия. Механизмы действия препарата связаны со снижением выраженности действия патологических факторов, а также с восстановлением антиоксидантной активности в клетках.

Ключевые слова: Актовегин, сахарный диабет, гипергликемия, периферическая диабетическая полинейропатия, сенсорная нейропатия, метаболическая нейропатия, сосудистая деменция, нейропротекция, трофическая функция

DOI: 10.17 650/2222-8721-2015-5-2-25-31

Efficacy of Actovegin in the treatment of the central and the peripheral nervous system

L.M. Boriskina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

The stimulator of tissue regeneration Actovegin is used in many diseases associated with blood circulation. It's given to patients with neurological, endocrinological, cardiac and even ophthalmic diseases. Its efficacy is observed in disorders of the brain with the metabolic and vascular nature. It improves the trophism of tissues with injuries, burns and ulcers of the different etiology. It prevents the development of adverse effects as a result of peripheral vascular disorders. Actovegin has received the active application in patients with the long-standing diabetes as a prevention and the treatment of complications, particularly the vascular dementia and the diabetic distal polyneuropathy. The basis for these diseases is the hypoxic nature of the tissue damage. It's mechanisms direct to the reduction of the influence pathological factors and the recovery of the antioxidant activity of cells.

Key words: Actovegin, diabetes mellitus, hyperglycemia, distal diabetic polyneuropathy, sensory neuropathy, metabolic neuropathy, vascular dementia, neuroprotection, trophic function

Сахарный диабет (СД) стоит на 3-м месте среди причин инвалидизации населения после сердечно-сосудистых заболеваний и онкологических болезней. Хроническая гипергликемия является главной причиной сосудистых осложнений, приводя к повышению образования конечных продуктов гликирования и провоцируя рост уровня свободных радикалов [1]. Эти реакции приводят к сосудистым изменениям и нарушению трофики как клеток головного мозга, так и периферических нервных волокон. Нарушается оптимальная среда для адаптации нейронов к новым функциональным условиям — повышается риск и частота повреждения мозговой ткани. Развитие осложнений негативно влияет на течение заболевания, затрудняет обучение больных приемам и методам самоконтроля, а также снижает их способность следовать рекомендациям врача и соблюдать назначения.

При длительном течении СД развиваются изменения как со стороны периферических нервов, так и со стороны центральной нервной системы. Диабетическая полинейропатия (ДПН) развивается у каждого 3-го пациента с СД. Дистальная диабетическая сенсорная полинейропатия выявляется клинически у 30 % пациентов, обследованных в стационаре, и в 20 % случаев в общей популяции больных СД [2, 3]. ДПН на фоне хронической гипергликемии связана с патофизиологическими процессами: оксидативным стрессом, активацией полиолового пути, дислипидемией, накоплением конечных продуктов гликирования [4]. К нарушениям чувствительности присоединяется нейропатическая боль, причем риск возникновения болевого синдрома значительно выше при СД 2-го типа [5, 6]. Болевой синдром разной степени интенсивности у пациентов развивается в 13–34 % случаев и су-

щественно ухудшает качество жизни вместе с сенсорными нарушениями и язвенными поражениями кожи [7]. Многолетний анамнез болевого синдрома, особенно при постоянном характере боли, служит причиной инвалидизации, а прогрессирующее снижение порога вибрационной чувствительности ассоциировано с повышенным риском развития нейрогенных трофических язв нижних конечностей.

Поражение центральной нервной системы (метаболическая энцефалопатия) при СД характеризуется неспецифическими когнитивными расстройствами. Длительная гипергликемия обуславливает развитие сосудистых осложнений при СД и является одной из причин патогенетических изменений в головном мозге [8, 9]. Патоморфологические изменения у пациентов с СД характеризуются ангиопатией сосудов головного мозга, дегенеративными и псевдокальцинозными изменениями, атрофией зубчатого ядра, фиброзом мозговых оболочек, а также демиелинизирующими изменениями черепных нервов [10]. Когнитивные нарушения при СД 2-го типа обусловлены гипергликемией, а также микро- и макрососудистыми и иными нарушениями [11]. Высокий уровень гликемии и HbA1c ассоциированы с нарушениями высших корковых функций при СД 1-го и 2-го типа [12]. Повышенный риск когнитивных нарушений, сосудистой деменции и нейродегенеративных нарушений (выше на 57–114 % относительно не страдающих СД) доказан в ряде продолжительных исследований [13, 14]. Исследование The Honolulu-Asia Aging Study подтвердило связь СД, сосудистых и нейродегенеративных изменений в головном мозге, подтверждаемых магнитно-резонансной томографией [15]. В исследовании с 30-летним наблюдением за 1892 пациентами с СД также обнаружен достоверный повышенный риск когнитивных нарушений [16]. Рассматривая СД как модель возможной метаболической деменции, отметим роль инсулинорезистентности в формировании не только сосудистого, но и нейродегенеративного поражения головного мозга, в частности болезни Альцгеймера. Инсулин воздействует на отделы головного мозга с инсулиночувствительными рецепторами, такие как височные доли. Последние ассоциированы с процессами формирования памяти. Также инсулин выполняет не только медиаторную функцию в реализации когнитивных функций, но и участвует в метаболизме β -амилоида и ряда белков, входящих в основу нейрофибрилярных образований [17]. Отмечено, что риск когнитивных нарушений у больных СД 2-го типа не зависел от выбранной популяции и был одинаково выше в странах Западной Европы, Японии и США [18–20]. Микрососудистые изменения головного мозга при СД по сравнению с контрольной группой показаны при нейровизуализации с контрастом [21], причем наличие когнитивных нарушений совпадает с поражением артерий мелкого калибра (100–400 мкм

[22]. Клинически диабетическая энцефалопатия проявляется когнитивными расстройствами, включающими нарушение социально значимых функций головного мозга: памяти, восприятия и обработки информации, речи, возможности приобретения и использования разных двигательных навыков, решения интеллектуальных задач [9]. По данным исследования, в США распространенность когнитивных нарушений при СД 2-го типа составляет 20 % у мужчин и 18 % у женщин 60 лет и старше [23].

Одной из основных задач ведения пациента с СД является предотвращение осложнений, значительно ухудшающих качество жизни больных, и в первую очередь профилактика гипергликемии. Симптоматическое лечение улучшает состояние пациентов на непродолжительный срок. С учетом многофакторного характера нарушений, определяющего возникновение и развитие поражений центральной и периферической нервной системы при диабете, в терапии следует применять фармакологические препараты, имеющие различные точки приложения и влияющие на множественные патогенетические механизмы.

Одним из основных препаратов, рекомендованных для лечения неврологических осложнений СД, является Актювегин. Актювегин представляет собой депротенинизированный ультрафильтрат крови телят, включающий более 200 биологических субстанций, большая часть которых представлена соединениями с низким молекулярным весом, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, эйкозаноиды, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и инозитолфосфоолигосахариды. Небольшой процент приходится на ацилкарнитины, фосфолипиды, свободные жирные кислоты и оксистеролы; в еще меньшей концентрации представлены простагландины, окисленные полиненасыщенные жирные кислоты и желчные кислоты. Препарат обладает нейропротективным действием, позволяющим клеткам головного мозга и периферических нервов адаптироваться в условиях гипергликемии и оксидативного стресса. Показано, что Актювегин увеличивает общее число синаптических связей, подавляет апоптоз и улучшает показатели скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам, значительно улучшая качество жизни пациентов [3].

Таким образом, Актювегин является биологическим препаратом, состоящим из молекул, которые содержатся в физиологических условиях, следовательно, фармакокинетические и фармакодинамические исследования, направленные на определение активных молекул, не представляются возможными. Несмотря на это, экспериментальные данные подтверждают, что Актювегин имеет набор биоактивных компонентов, которые позволяют влиять на многие внутриклеточные процессы и специфические пути метаболизма клетки [24]. Такое действие препарата

особенно важно в терапии осложнений длительной гипергликемии.

Вышеописанные механизмы, обеспечивающие нейропротективное и метаболическое действие препарата, определяют его эффективность при различных заболеваниях и состояниях и являются основанием для использования Актовегина у пациентов с СД с целью профилактики и улучшения когнитивных способностей, так же как это наблюдается и у пациентов с поражением сосудов головного мозга, не страдающих СД.

Зависимость эффективности препарата от назначенной дозы Актовегина изучена у 120 больных СД с цереброваскулярной недостаточностью [25]. Участники 3 групп получали Актовегин форте 3 драже 3 раза в сутки ($n = 40$), Актовегин форте 2 драже 3 раза в сутки ($n = 40$) и плацебо ($n = 40$). Длительность приема составила 12 нед. Для оценки результата применяли тест с мозаикой, который считается особенно сложным для пациентов со снижением интеллекта. По итогам исследования в группе, получавшей по 3 драже Актовегина, результаты теста показали четкую тенденцию улучшения показателей по сравнению с лицами, получавшими по 2 драже, однако различия были ниже статистической значимости. А по окончании 3 мес терапии Актовегином форте 92 % пациентов продемонстрировали улучшение [25].

Показано, что Актовегин достоверно увеличивает скорость когнитивных процессов по сравнению с плацебо у больных с синдромом органического поражения головного мозга легкой и средней тяжести [26]. Пациенты принимали 400 мг Актовегина форте 3 раза в сутки ($n = 68$) и плацебо ($n = 60$) в течение 8 нед. Более положительную динамику наблюдали в 1-й группе по сравнению со 2-й – 67,7 и 48,3 % соответственно ($p = 0,046$).

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивали влияние Актовегина на компонент Р300 при анализе вызванных зрительных потенциалов у 18 пациентов с возрастными расстройствами памяти [27]. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие по 250 мл 20 % раствора Актовегина и получавшие по 250 мл плацебо в течение 2 нед. Результаты электроэнцефалографии с картированием головного мозга показали, что Актовегин в отличие от плацебо оказывает значительное положительное влияние на функцию головного мозга человека, что приводит к снижению δ - и θ -активности, усилению смежной с α - медленной β -активности, а также снижению быстрой β -активности.

В.В. Захаров и соавт. изучали терапевтическое действие Актовегина на когнитивные функции у пациентов с СД 2-го типа, разделенных на 2 подгруппы: с наличием сопутствующей артериальной гипертензии, признаков ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов сонных артерий и без вышеперечисленных патологий [28]. После 3-месячного

курса терапии оказалось, что наибольшая динамика показателей концентрации внимания, объема кратковременной памяти, зрительно-моторной координации и регуляции психической деятельности отмечалась в группе пациентов, у которых диабет сочетался с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. С учетом того, что в основе когнитивных нарушений у этой категории пациентов наряду с другими факторами лежит тканевая гипоксия, связанная с микро- и макрососудистым повреждением, можно предположить, что Актовегин за счет улучшения параметров микроциркуляторного русла оказывает дополнительный положительный эффект при сосудистых когнитивных расстройствах, сопровождаемых поражением сосудов малого калибра.

В настоящее время завершено крупное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование АРТЕМИДА, в котором изучалась эффективность 6-месячной терапии препаратом Актовегин у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, имеющих когнитивные нарушения. Результаты исследования будут обнародованы в ближайшее время и могут быть интересны в отношении современной доказательной базы эффективности препарата в лечении когнитивных нарушений, являющихся следствием сосудистой патологии головного мозга.

Нейропротекторные эффекты Актовегина изучены в экспериментальной модели глобальной преходящей ишемии мозга у крыс [29]. У 40 крыс линии Sprague Dawley выполнили окклюзию 4 сосудов для индукции глобальной преходящей ишемии мозга с последующим введением физиологического раствора или Актовегина. Имитация указанного вмешательства была проведена 15 крысам. Актовегин (200 мг/кг) или физиологический раствор применяли спустя 6 ч после окклюзии сонной артерии и затем ежедневно вплоть до 40-х суток. Обучаемость и память у животных оценивали с помощью теста водного лабиринта Морриса в течение двух разных 5-дневных периодов; также проводили тестирование силы захвата лапы крысы для выявления потенциальных ухудшений моторики. Мозг крыс изымали для гистологического анализа на 68-е сутки. По сравнению с контрольной группой у крыс, получавших Актовегин, показано меньшее время до достижения скрытой платформы во 2-м исследовании обучаемости по данным теста водного лабиринта ($46,82 \pm 6,18$ в сравнении с $27,64 \pm 4,53$ с, $p < 0,05$; $38,3 \pm 8,23$ в сравнении с $13,37 \pm 2,73$ с, $p < 0,01$, для 1-го и 2-го 5-дневного периода теста соответственно) (рис. 1). Кроме того, крысы, получавшие Актовегин, при оценке прочности следа памяти проводили больше времени в зоне платформы, чем крысы, получавшие физиологический раствор ($p < 0,05$). Не выявлено различий в силе захвата лап крыс. Гистологический анализ ткани мозга продемонстрировал большую выживаемость клеток в СА-1 области гиппо-

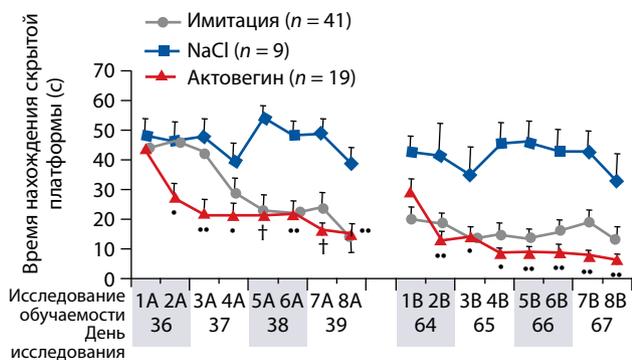


Рис. 1. Оценка обучаемости при помощи теста водного лабиринта Морриса (дни 36–39 и 64–67 после окклюзии общей сонной артерии). Данные на графике отражают среднее значение \pm стандартную погрешность метода подсчета (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, † $p < 0,001$, Актовегин по сравнению с NaCl) [25]

кампа после лечения Актовегином (левое полушарие – 166 ± 50 в сравнении с 332 ± 27 клеток, $p < 0,05$; правое полушарие – 170 ± 45 в сравнении с 307 ± 28 клеток, $p < 0,05$, у крыс, получавших физиологический раствор и Актовегин соответственно). У крыс Актовегин улучшает пространственное обучение и память после церебральной ишемии, что может быть связано с нейропротекцией СА-1 области гиппокампа [29].

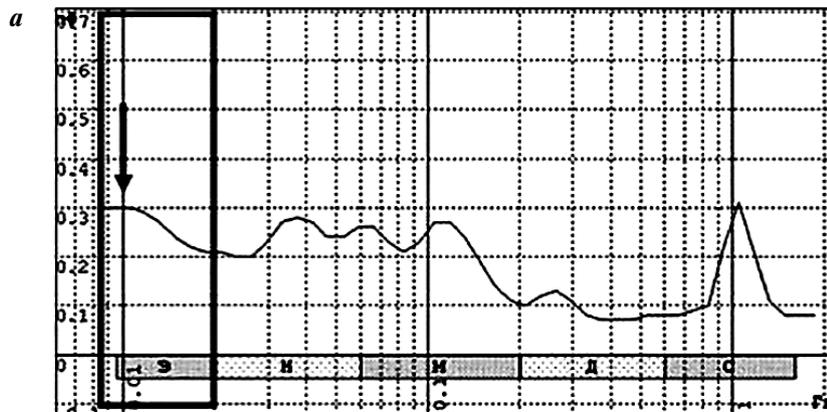
Помимо этого было показано, что Актовегин улучшает микроциркуляцию в тканях, положительно воздействуя на эндотелий сосудов. Так, вазомоторная и метаболическая функции микрососудистого эндотелия кожи исследованы у здоровых добровольцев в процессе острого фармакологического теста с Актовегином [30]. При помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с вейвлет-анализом осциллирующей микрокровотока оценивали реакции микрососудистого эндотелия в коже предплечья у 24 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте 18–26 лет ($21,9 \pm 2,7$ года), которым после исходной ЛДФ на правом предплечье выполняли внутривенное введение препарата Актовегин в левую кубитальную вену. Через 2 ч после окончания инфузии проводили повторное исследование микроциркуляторного кровотока. У 5 испытуемых по аналогичной схеме выполнили исследование с инфузией физиологического раствора. В результате инфузии Актовегина отмечалось увеличение максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма (на частоте 0,01 Гц) на 76 % ($p < 0,001$) и увеличение функционального вклада микрососудистого эндотелия в общий уровень тканевой перфузии на 79 % ($p < 0,001$) (рис. 2). При контрольном исследовании с введением физиологического раствора получено снижение данных показателей на 52 и 54 % соответственно (рис. 3). Под влиянием Актовегина отмечается также значимое увеличение амплитуды миогенного ритма (снижение тонуса) на 35 % ($p < 0,05$) и соответствующее умеренное снижение диастолического артериального давления на 3 мм рт. ст. ($p = 0,076$), что, вероятнее всего,

обусловлено повышением выработки эндотелием оксида азота. Осцилляции микрокровотока на частоте 0,01 Гц отражают не только вазомоторную, но и обменную функции микрососудистого эндотелия. Таким образом, препарат улучшает утилизацию тканями кислорода и глюкозы и способствует увеличению продукции оксида азота со снижением тонуса гладкомышечных клеток микрососудов [30].

При изучении влияния на периферические нервы в небольшом исследовании показано, что Актовегин улучшает проводящую функцию нервных волокон, уменьшает проявления аллодинии и приводит к субъективному улучшению самочувствия после 24 нед применения у пациентов с ДПН [31].

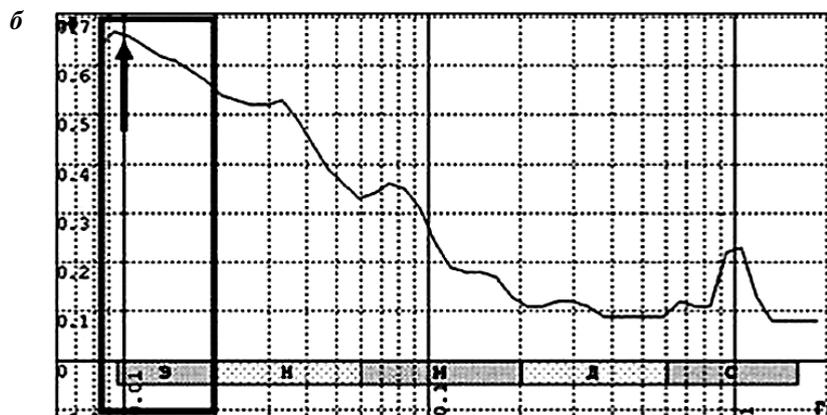
В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании проведена оценка эффективности и безопасности Актовегина в ходе лечения 567 пациентов с СД 2-го типа [32]. Участники получали 20 внутривенных инфузий по 2000 мг/сут ($n = 281$) или плацебо ($n = 286$), а затем продолжали пероральный прием препарата (1800 мг/сут) или плацебо (3 таблетки в день) в течение 140 дней. Для оценки результатов использовались общая шкала неврологических симптомов (TSS) и порог вибрационной чувствительности (VPT). Отмечены достоверное улучшение при оценке состояния по TSS, снижение VPT на 3 % и улучшение сенсорной функции на фоне приема Актовегина по сравнению с группой плацебо. По шкале психического здоровья выявлено значимое улучшение качества жизни у лиц, получавших препарат.

Отмечен положительный эффект Актовегина у пациентов с нейроишемическим болевым синдромом в нижних конечностях при СД. В рандомизированном открытом сравнительном 8-недельном исследовании 26 пациентов с СД 1-го и 2-го типов с нейроишемической формой поражения нижних конечностей исследована эффективность Актовегина [33]. Участники 1-й группы получали Актовегин: 14 дней внутривенные капельные инфузии по 2000 мг/сут с последующим пероральным приемом 1200 мг/сут в течение 6 нед. Пациенты 2-й группы принимали сулодексид: 14 дней 1200 ЛЕ/сут внутривенно капельно и 1000 ЛЕ перорально 6 нед. Критериями оценки эффективности препаратов служили клинические характеристики полиневропатии (сухожильные рефлексы, поверхностная и глубокая чувствительность, интенсивность болевого синдрома) и скорость проведения при электромиографическом исследовании периферических нервов, также оценивалось время ходьбы без возникновения боли. В обеих группах увеличилось время безболевого ходьбы (PWT) при проведении тредмил-теста после окончания периода инфузий. Абсолютные значения прироста PWT составили в среднем $378 \pm 43,8$ с в группе сулодексида и $435 \pm 53,2$ с в группе Актовегина. По величине относительного прироста PWT эффект



Пациент
Дата 18.09.2009
Область правое предплечье исходно

Диапазон частот, Гц	Э 0,0095...0,02	И 0,02...0,06	Н 0,06...0,2	Д 0,2...0,6	С 0,6...1,6
F_{\max}	0,010	0,037	0,105	0,264	1,049
A_{\max}	0,300	0,280	0,270	0,130	0,310
$A_{\max}/3\alpha \times 100 \%$	16,678	15,566	15,010	7,227	17,234
$A_{\max}/M \times 100 \%$	5,712	5,332	5,141	2,475	5,903



Пациент
Дата 18.09.2009
Область правое предплечье после инфузии Актовегина

Диапазон частот, Гц	Э 0,0095...0,02	И 0,02...0,06	Н 0,06...0,2	Д 0,2...0,6	С 0,6...1,6
F_{\max}	0,010	0,033	0,074	0,264	1,049
A_{\max}	0,660	0,520	0,360	0,120	0,230
$A_{\max}/3\alpha \times 100 \%$	22,498	17,726	12,272	4,091	7,840
$A_{\max}/M \times 100 \%$	15,674	12,349	8,550	2,850	5,462

Рис. 2. Амплитудно-частотный спектр (вейвлет Морле) перфузии: а – при исходной ЛДФ; б – через 2 ч после окончания инфузии Актовегина. Стрелками указаны максимальные значения амплитуды эндотелиального ритма в соответствующем (Э) частотном диапазоне. Диапазоны нейрогенной, миогенной, веноулярной (дыхательной) и кардиальной активности в таблице обозначены как Н, М, Д и С соответственно [29]

Актовегина значительно превышал эффект сулодексида в конце лечения (95,1 % против 38,1 %, $p < 0,05$, U-тест Манна–Уитни).

Таким образом, применение Актовегина достоверно улучшает состояние пациентов при осложнениях

длительного течения СД. Препарат обладает не только ярко выраженной метаболической активностью, улучшая утилизацию тканями кислорода и глюкозы, но и повышает выработку микрососудистым эндотелием оксида азота. Это приводит к снижению тонуса

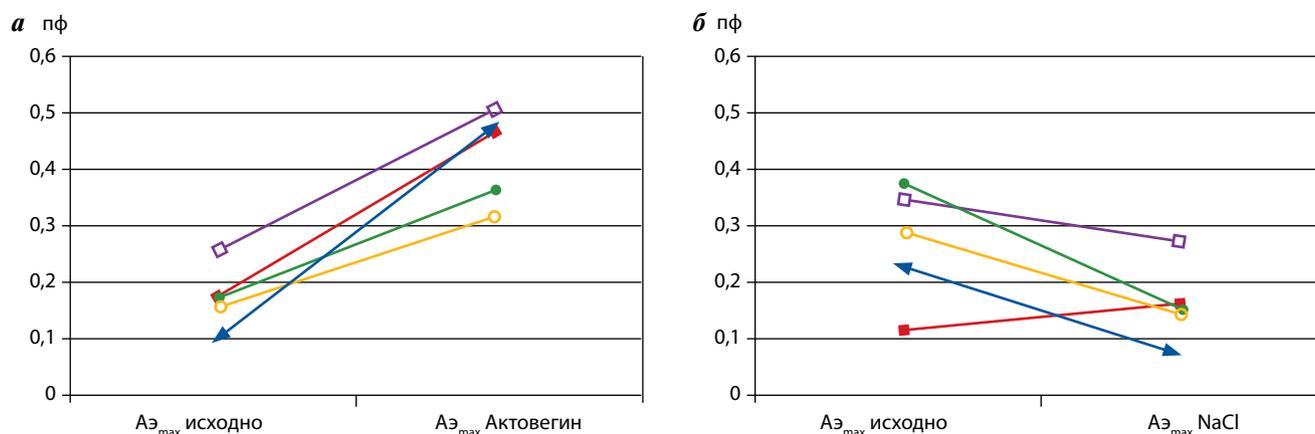


Рис. 3. Динамика максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма ($A_{э_{max}}$) в процессе острого фармакологического теста у 5 испытуемых: а – при инфузии Актовегина; б – при инфузии физиологического раствора (NaCl) [29]

гладкомышечного аппарата микрососудов и умеренному снижению периферического сосудистого сопротивления [30]. Отмечается значительное улучшение у больных ДПН с болевым синдромом в виде увеличения расстояния ходьбы без боли, сравнительного повышения сухожильных рефлексов, по-

верхностной и глубокой чувствительности ($p < 0,01$) [32]. Достоверно улучшается скорость когнитивных процессов у больных с цереброваскулярными нарушениями. Ведется активная разработка новых возможностей применения препарата и оценка его терапевтического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamagishi S., Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005;11:2279–99.
2. 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. P. 64–82.
3. Dan Ziegler. Современные принципы ведения больных диабетической полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(2):7–19. [Dan Ziegler. Modern principles of monitoring of patients with diabetic polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neural and Muscular Diseases* 2012(2):7–19. (In Russ.)].
4. Храмылин В.Н. Диабетическая полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. *PMЖ. Эндокринология* 2012;(32):1580–2. [Khramilin V.N. Diabetic polyneuropathy. Review of modern recommendations. *Russkiy medycynskiy zhurnal. Endokrinologiya = Russian Medical Journal. Endocrinology* 2012(32):1580–2. (In Russ.)].
5. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R. et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34:2220–4.
6. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393–400.
7. Bulton A., Kempler P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes/ Metabol Rese and Revi* 2013;29:327–33.
8. Kodl C.T., Seaquist E.R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocri Revi* 2008;29(4):494–511. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2007-0034>.
9. Чугунова Л.А., Семенова И.В., Орлов Ю.Ю., Шестакова М.В. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения. *Сахарный диабет* 2008;(1):61–6. [Chugunova L.A., Semenova I.V., Orlov Y.Y., Shestacova M.V. Type 2 diabetes and cognitive impairment. *Saharny diabet = Diabetes Mellitus* 2008;(1):61–6. (In Russ.)].
10. Reske-Nielsen E., Lundbaek K., Rafeisen Q.J. Pathological changes in cerebral and peripheral nervous system of young long-term diabetics. *Diabetologia* 1965;1: 233–41.
11. Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 1999;(16):93–112.
12. Cox D.J., Kovatchev B.P., Gonder-Frederick L.A. et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;(28):71–7.
13. Grodstein F., Chen J., Wilson R.S. et al. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care* 2001;(24):1060–5.
14. Messier C., Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res* 2004;26(5):567–72.
15. Korf E.S.C., White L.R., Scheltens P. et al. Brain aging in very old men with type 2 diabetes the Honolulu-Asia Aging Study // *Diabetes Care* 2006;29:2268–74.
16. Schnaider M. Beeri, Goldbourt U., Silverman J.M. et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004;(63):1902–7.
17. Gasparini L., Netzer W.J., Greengard P., Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci* 2002;23(6):288–93.
18. Leibson C.L., Rocca W.A., Hanson V.A. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;(145):301–8.
19. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:635–41.
20. Yoshitake T., Kiyohara Y., Kato I. et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;(45):1161–8.
21. Starr M., Wardlaw J., Ferguson K. et al. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *Neurolo Neurosurge Psychiatry* 2003;74: 70–6.

22. Antonios N., Siliman S. Diabetes mellitus and stroke. *Nort Florida Med* 2005;56(2): 17–22.
23. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care* 1998;21:518–24.
24. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 2012;322:222–7.
25. Jansen W., Brueckner G.W. Treatment of chronic cerebrovascular diseases with Actovegin forte. *Therapiewoche* 1982;41:3–12.
26. Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin. *ZfPG*;4(4):209–20.
27. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B. Hochmayer I. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative actovegin in age-associated memory impairment. *Neuropsychobiology* 1990–91;24:49–56.
28. Захаров В.В., Соснина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом. *Неврологический журнал* 2008;5:39–43. [Zakharov V.V., Sosnina V.B. Application of antihypoxants in treatment of cognitive disorders of patients with diabetes mellitus. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2008;5:39–43. (In Russ.)].
29. Meilin S., Machino F., Elmliger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med* 2014;18(8):1623–30. doi: 10.1111/jcmm.12297.
30. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Бойцов С.А. Влияние препарата актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6(1):53–60. [Fedorovich A.A., Rogoza A.N., Kanishcheva E.M., Boytsov S.A. Effect of the actovegin drug on metabolic and vasomotor function of the human skin microvascular endothelium. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010;6(1):53–60. (In Russ.)].
31. Jensen W., Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy: a controlled double blind study. *Med Welt* 1987;38:838–41.
32. Zienger D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32:1479–84.
- Гурьева И.В., Бегма И.В., Кузина И.В. и др. Патогенетическое лечение Актовегином нейроишемического болевого синдрома в нижних конечностях при сахарном диабете. *РМЖ. Эндокринология* 2009;17(10):8–11. [Guriyeva I.V., Begma I.V., Kuzina I.V. et al. Pathogenic treatment of neuro-ischemic pain syndrome in lower extremities with Actovegin with diabetes mellitus. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Endokrinologiya = Russian Medical Journal. Endocrinology* 2009;17(10):8–11. (In Russ.)].

Возможности навигационной транскраниальной магнитной стимуляции в сложных диагностических случаях вовлечения верхнего мотонейрона: клиническое наблюдение

И.С. Бакулин, А.В. Червяков, М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Илья Сергеевич Бакулин bakulinilya@gmail.com

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением как верхнего, так и нижнего мотонейронов. Согласно современным критериям диагностики для выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС используют только клинические признаки, что нередко вызывает значительные трудности. Отсутствие пирамидного синдрома не позволяет диагностировать БАС, и в этих случаях ставится диагноз прогрессирующей мышечной атрофии. Описан случай пациентки с изолированным генерализованным поражением нижнего мотонейрона, у которой признаки поражения корковых мотонейронов были выявлены при проведении навигационной транскраниальной магнитной стимуляции. Обсуждаются возможные причины сложностей выявления пирамидного синдрома, а также необходимость разработки критериев инструментальной диагностики поражения верхнего мотонейрона при БАС.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, навигационная транскраниальная магнитная стимуляция, прогрессирующая мышечная атрофия, болезнь двигательного нейрона, нейродегенерация

DOI: 10.17 650/2222-8721-2015-5-2-32-37

Navigated transcranial magnetic stimulation possibilities in difficult diagnostic cases upper motor neuron lesions – case report

I.S. Bakulin, A.V. Chervyakov, M.N. Zakharova, N.A. Suponeva, M.A. Piradov
Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized with lesions of both upper and lower motor neurons. In accordance with modern diagnostics criteria, only clinical symptoms are used for revealing lesions of the upper motor neuron with the ALS, which often causes serious difficulties. Absence of the pyramidal syndrome does not allow diagnosing ALS, and the diagnosis of progressive muscular atrophy should be set in these cases. We describe a case of an isolated generalized lesion of the lower motor neuron with the signs of cortical motor neurons lesion revealed in the course of navigational transcranial magnetic stimulation. Possible reasons for difficulties in detecting pyramidal syndrome are discussed together with the necessity of working out the criteria of instrumental diagnostics of lesions of the upper motor neuron in ALS.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, navigated transcranial magnetic stimulation, progressive muscular atrophy, motor neuron disease, neurodegeneration

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся генерализованным поражением верхнего (центрального) и нижнего (периферического) мотонейронов, проявляющееся прогрессирующими смешанными (спастико-атрофическими) парезами и неизбежно приводящее к летальному исходу, как правило, вследствие дыхательных нарушений [1, 2].

Сегодня «золотым стандартом» диагностики БАС по-прежнему остаются пересмотренные критерии El Escorial, опубликованные в 2000 г. [3]. Для постановки диагноза БАС необходимо наличие симптомов поражения верхнего (по клиническим данным) и нижнего (по клиническим и электрофизиологическим данным)

мотонейронов, доказательство прогрессирования заболевания при условии исключения всех других возможных причин патологии по результатам электромиографии (ЭМГ) и нейровизуализационных исследований. Диагноз БАС устанавливается с различной степенью достоверности, что определяется числом вовлеченных в патологический процесс уровней цереброспинальной оси по данным клинического обследования и ЭМГ (табл. 1).

В типичных случаях диагностика БАС обычно не вызывает трудностей, особенно на развернутых стадиях заболевания. Сложнее установить диагноз болезни двигательного нейрона с уточнением ее нозологической формы при неполном соответствии критериям El

Таблица 1. Диагностические категории достоверности диагноза БАС (согласно пересмотренным критериям El Escorial) [3]

Диагностическая категория	Требования
Клинически достоверный БАС	Признаки поражения НМН и ВМН в бульбарном и 2 спинальных регионах или в 3 спинальных регионах
Клинически вероятный БАС	Признаки поражения НМН и ВМН в 2 регионах (некоторые признаки поражения ВМН роstralнее (выше) признаков поражения НМН)
Клинически вероятный лабораторно подтвержденный БАС	Признаки поражения НМН и ВМН только в 1 регионе (или только признаки поражения ВМН в 1 регионе) и ЭМГ-признаки поражения НМН в 2 регионах
Возможный БАС	Признаки поражения НМН и ВМН только в 1 регионе, или только признаки поражения ВМН в 2 и более регионах, или признаки поражения ВМН роstralнее признаков поражения НМН

Примечание. НМН – нижний (периферический) мотонейрон, ВМН – верхний (центральный) мотонейрон.

Escorial. К таким случаям относится, например, прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА), при которой определяются только признаки поражения нижнего мотонейрона [4]. Сегодня ПМА не относят к варианту БАС, а рассматривают как самостоятельную нозологическую форму болезни двигательного нейрона, хотя не все специалисты поддерживают данное мнение [3]. В репрезентативном исследовании показано, что для ПМА характерно более позднее начало и благоприятное течение по сравнению с БАС [5], что поддерживает гипотезу о нозологической самостоятельности данной формы болезни двигательного нейрона. Но в патоморфологических, нейровизуализационных, электрофизиологических исследованиях, несмотря на очевидное и преимущественное поражение сегментарных мотонейронов, в значительной части случаев ПМА выявлено вовлечение в нейродегенеративный процесс пирамидных путей и моторной коры [6–8]. Это позволяет обсуждать ПМА как одну из форм БАС [1, 3, 9]. Среди инструментальных методов оценки состояния верхнего мотонейрона наибольшее распространение получила транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

Приводим пример редкого случая пациентки с дебютом заболевания в виде длительного изолированного бульбарного паралича и клинической картиной селективного поражения периферических мотонейронов, у которой выраженное поражение верхнего мотонейрона не проявлялось клинически, а было верифицировано лишь с помощью навигационной ТМС (нТМС). Данный метод позволяет определить стандартные нейрофизиологические показатели, используемые для оценки возбудимости моторной коры и проводящей функции кортикоспинального тракта, а также картировать корковое представительство с расчетом объема карт мышцы-мишени, что в совокупности дает клиницисту больше информации о функциональном состоянии верхнего мотонейрона [10, 11].

Пациентка И., 55 лет, находилась на стационарном лечении в 6-м неврологическом отделении Научного центра неврологии в ноябре 2012 г. При поступлении: жалобы на нечеткость речи, осиплость голоса, поперхивание при глотании, слюнотечение, слабость в руках, большие

правой, произвольные подергивания в мышцах предплечий и правой кисти.

Анамнез заболевания: считает себя больной с лета 2006 г., когда появились трудности выговаривания слов, через полгода появилось периодическое поперхивание при глотании жидкой пищи. Неоднократно проходила курсы стационарного лечения с диагнозом: хроническая ишемия головного мозга; проводилась нейрометаболическая терапия – без эффекта. Нарушения речи и глотания медленно прогрессировали. С 2010 г. появилось постоянное выраженное слюнотечение. Летом 2012 г. состояние ухудшилось: выросли речевые нарушения, стала поперхиваться твердой пищей, появилась слабость в правой кисти. В течение последнего месяца перед госпитализацией присоединились слабость и неловкость в левой кисти, больная стала быстро уставать при ходьбе. За время болезни (около 6 лет) масса тела снизилась на 10 кг.

Наследственный анамнез не отягощен.

В неврологическом статусе: сознание ясное, высшие корковые функции не нарушены. Зрачковых, глазодвигательных нарушений нет. Двустороннее снижение силы жевательных и мимических мышц. Нижнечелюстной рефлекс средней живости. Грубая дизартрия, назолалия, мягкое небо минимально подвижно при фонации. Эпизодическая дисфагия. Гиперсаливация. Глоточный, нёбный рефлекс снижены. Рефлексов орального автоматизма нет. Язык высовывает до края нижней губы, гипотрофия мышц языка, единичные фибриллярные подергивания.

Вялый тетрапарез со снижением силы проксимальных отделов рук до 4 баллов, правой кисти – до 3 баллов, левой – до 4 баллов, проксимальных отделов ног – до 4 баллов. Атрофия правой 1-й межкостной мышцы и мышцы возвышения большого пальца правой кисти; симметричная гипотрофия мышц плечевого пояса с 2 сторон. Единичные фасцикуляции в мышцах предплечий и правой кисти. Мышечный тонус в руках незначительно снижен, в ногах – нормальный. Сухожильные рефлексы: с рук – низкие, симметричные; коленные и ахилловы – средней живости, симметричные. Патологических рефлексов, клонусов нет. Чувствительных, мозжечковых, тазовых нарушений нет. Походка не изменена.

В общем, биохимическом анализах крови, общем анализе мочи патологии не выявлено.

Гормоны щитовидной железы, паратгормон – в пределах нормы.

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, шейного отдела позвоночника: без патологии.

Для исключения паранеопластического генеза заболевания проведен онкологический поиск. Онкомаркеры (α -фетопротеин, раково-эмбриональный антиген, СА 15-3, СА 125, СА 19-9) – в пределах нормы. Ультразвуковое исследование брюшной полости, малого таза, маммография, рентгенография органов грудной полости диагностически значимых изменений не выявили.

Кислотно-щелочное состояние и газовый состав капиллярной крови: рН 7,4 (норма 7,35–7,45); $pCO_2 = 44$ мм рт. ст. (норма 34–45 мм рт. ст.), $pO_2 = 70$ мм рт. ст. (норма 80–100 мм рт. ст.), $sO_2 = 94$ %.

Жизненная емкость легких – 1,64 л, что составляет 44,3 % от должных величин.

При проведении игольчатой ЭМГ выявлена спонтанная активность (потенциалы фибрилляций, потенциалы фасцикуляций) в *m. sternocleidomastoideus sin.* (С2–С4) и *m. lingualis (n. hypoglossus)*; в исследованных мышцах зарегистрированы потенциалы действия двигательных единиц длительностью от 4,0 до 9,4 мс (норма: *m. sternocleidomastoideus* – до 9,8 мс; *m. lingualis* – до 8,3 мс), амплитудой от 0,28 до 0,9 мВ (норма 0,5–0,7 мВ). Полифазных потенциалов – 10 % (норма до 15 %). Таким образом, данные исследования свидетельствуют о текущем преимущественно денервационном процессе с поражением нижних мотонейронов на 2 уровнях цереброспинальной оси (ядра продолговатого мозга и спинного мозга на шейном уровне).

В представленном случае наличие клинических (на 3 уровнях) и нейрофизиологических (на 2 уровнях) признаков поражения нижнего мотонейрона, отсутствие признаков поражения верхнего мотонейрона, прогрессирующее течение заболевания, отсутствие данных за альтернативные причины позволили диагностировать болезнь двигательного нейрона, ПМА.

Для уточнения состояния и возможного субклинического вовлечения верхнего мотонейрона в патологический процесс проведена нТМС. Отведение вызванных моторных ответов (ВМО) проводили с *m. abductor pollicis brevis* (С8–Th1) с обеих сторон. В ответ на стимуляцию левого полушария для правой руки зарегистрирован пассивный порог ВМО – 90 % (норма 35–67 %), средняя амплитуда ВМО – 208,3 мкВ (норма 227,2–1136,8 мкВ), минимальная латентность – 20,0 мс (норма 19,3–23,0 мс); форма ВМО – полифазная, время центрального моторного проведения (ВЦМП) – 7,0 мс (норма до 10 мс); при стимуляции левого полушария ВМО не получены.

Для верификации поражения верхнего мотонейрона проведено картирование зоны коркового представительства *m. abductor pollicis brevis* слева на приборе NBS eXimia Nexstim (Финляндия). На полученные

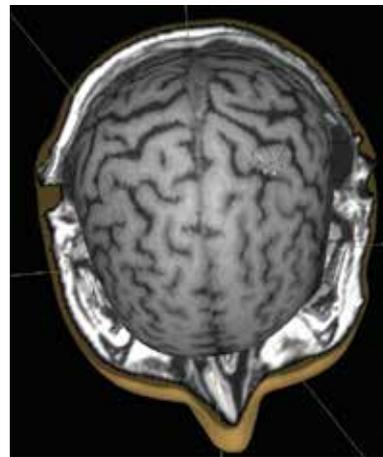


Рис. 1. Карта коркового представительства *m. abductor pollicis brevis* пациентки И. Порог ВМО слева – 90 %; при стимуляции правого полушария ВМО не вызываются. Здесь и на рис. 2: белым цветом отмечены точки, при стимуляции которых регистрируется ВМО, серым – при стимуляции которых ВМО не регистрируется

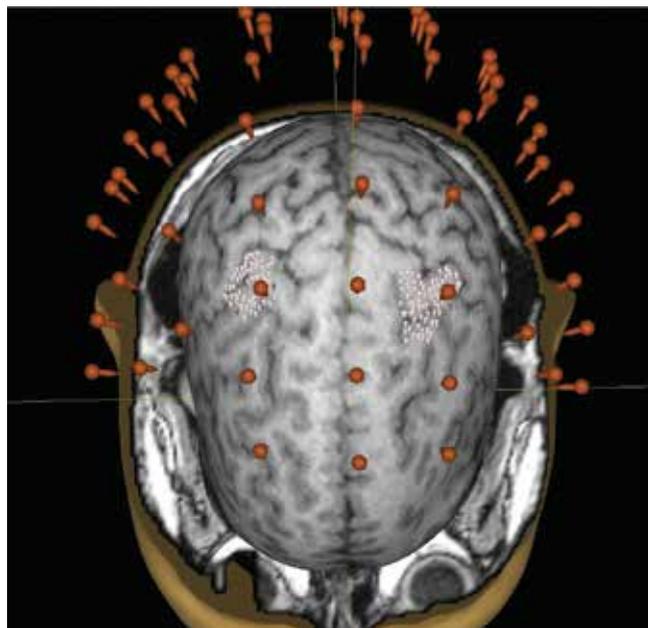


Рис. 2. Карта коркового представительства правой *m. abductor pollicis brevis* у здорового добровольца (26 лет). Порог ВМО справа – 43 %, слева – 41 %

МР-изображения головного мозга были нанесены точки, при стимуляции которых с интенсивностью магнитного поля 110 % от индивидуального пассивного порога ВМО регистрировались ВМО с амплитудой более 50 мкВ (стандартный протокол проведения исследования – см. [12]). Выявлено значительное уменьшение объема карты коркового представительства исследуемой мышцы относительно нормы (рис. 1 и 2).

Таким образом, при проведении нТМС выявлены: при стимуляции левого полушария увеличение порога покоя и снижение средней амплитуды ВМО, уменьшение площади карты коркового представительства *m. abductor pollicis brevis*; при стимуляции правого по-

Таблица 2. Сопоставление характерных признаков БАС и ПМА с особенностями заболевания пациентки И.

Признак	БАС	Пациентка И. (собственное наблюдение)	ПМА
Клинические признаки поражения нижнего мотонейрона	+	+	+
ЭМГ-признаки поражения нижнего мотонейрона	+	+	+
Клинические признаки поражения верхнего мотонейрона	+	–	–
ТМС-признаки поражения верхнего мотонейрона (не включено в критерии диагностики БАС, 2000)	+	+	–
Прогрессирование заболевания при наблюдении	+	+	+
Исключение других причин патологии	+	+	+

лушария ВМО не получены. Полученные данные демонстрируют наличие у пациентки дегенерации верхнего мотонейрона в исследуемой зоне, что проявляется уменьшением объема карты коркового представительства исследуемой мышцы, несмотря на сохранность проводников пирамидного тракта (ВЦМП в пределах нормы).

В последующем (контакт поддерживался с родственниками больной по телефону) отмечалось быстрое прогрессирование заболевания с развитием грубого тетрапареза, анартрии, выраженной дисфагии. В мае 2013 г. появились выраженная одышка в положении лежа, эпизоды удушья, сопровождающиеся психическим возбуждением. В январе 2014 г. пациентка скончалась в условиях прогрессирующей дыхательной недостаточности на фоне присоединившихся инфекционных осложнений.

Обсуждение

В приведенном наблюдении представлена пациентка с картиной поражения нижнего мотонейрона (клинически на 3 уровнях; нейрофизиологически – на 2 уровнях цереброспинальной оси) без клинических признаков вовлечения верхнего мотонейрона, что соответствует диагнозу ПМА. При проведении клинико-инструментального и лабораторного обследования были исключены синдромы поражения нижнего мотонейрона, обусловленные моторной мультифокальной невропатией (признаки бульбарного синдрома являются критерием исключения), бульбоспинальной амиотрофией Кеннеди (женский пол), паранеопластическим синдромом, токсическим и метаболическим поражением (отсутствие значимых изменений в общеклинических анализах крови, нормальные уровни гормонов щитовидной железы и паратгормона). Однако углубленный анализ функционального состояния верхнего мотонейрона с использованием нТМС поставил под сомнение правильность диагноза ПМА. При этом для пересмотра диагноза в настоящее время также нет оснований в связи с неполным соответствием случая критериям БАС. Таким образом, случаи с субклиническим поражением верхнего мотонейрона,

выявляемым, в частности, при проведении ТМС, в настоящее время не имеют четкой нозологической принадлежности (табл. 2).

Вопрос вовлечения в патологический процесс верхнего мотонейрона при ПМА, так же как и патогенетические особенности нейродегенеративного процесса, определяющие его относительную интактность, остается не до конца решенным. По данным литературы, поражение верхнего мотонейрона обнаруживается не у всех пациентов с ПМА даже при использовании новейших методов исследования. Патоморфологически дегенерация пирамидного тракта выявляется в 50 % случаев [6], магнитно-резонансная спектроскопия выявляет поражение корковых мотонейронов у 60 % пациентов [7], нейрофизиологические методы (рутинная ТМС) – у 27–50 % [8,13, 14]. Эти случаи ПМА являются, вероятно, вариантом БАС с субклиническим поражением верхнего мотонейрона. Подтверждением этого может быть обнаружение у части пациентов с ПМА убиквитинсодержащих включений и телец Бунинной, характерных для БАС [6]. Кроме того, в части случаев у пациентов с дебютом болезни мотонейрона в виде ПМА в последующем развиваются клинические признаки поражения верхнего мотонейрона (обычно в течение года после начала заболевания) [5], что позволяет отнести эти случаи к БАС в полном соответствии с пересмотренными критериями El Escorial.

Сложность клинического выявления признаков пирамидного синдрома при БАС обусловлена его развитием на фоне поражения сегментарно-ядерного аппарата ствола и спинного мозга [15]. Мышечная слабость при БАС может быть обусловлена поражением как верхнего, так и нижнего мотонейрона, при этом разделить вклад этих 2 составляющих часто не представляется возможным. Классические признаки пирамидного синдрома – спастичность, сухожильная гиперрефлексия, клонусы – могут не выявляться при выраженном поражении мотонейронов переднего рога и развившейся атрофии мышц [15, 16]. Кроме того, их возникновение может быть связано не только с ослаблением влияния на сегментарный аппарат спинного мозга нисходящих двигательных путей,

но и с гибелью тормозных интернейронов в пределах спинного мозга, в частности глицинергических клеток Реншоу, что продемонстрировано в патоморфологических исследованиях [17]. Характерной особенностью БАС является редкое выявление патологического рефлекса Бабинского, он регистрируется только у 42–50 % больных [16]. Возможная причина этого – выраженное поражение переднероговых мотонейронов мышцы-разгибателя большого пальца или преобладание мышечного тонуса в сгибателях стопы и пальцев. При БАС также нередко остаются сохраненными кожные брюшные рефлексы, даже при наличии иной выраженной пирамидной симптоматики.

Особенностью описанного случая также является дебют заболевания с изолированных бульбарных нарушений, что при ПМА наблюдается крайне редко. R.M. Van den Berg-Vos и соавт. [18] при анализе 47 случаев sporadicческой болезни нижнего мотонейрона (этот термин авторы использовали как синоним ПМА) бульбарный дебют выявили только у 2 пациентов. По мере развития заболевания бульбарные нарушения развиваются, по данным разных авторов, в 9–27 % случаев ПМА [5, 19]. Считают, что прогрессивный бульбарный паралич является бульбарным дебютом БАС, поскольку во всех случаях по мере прогрессирования заболевания появляются признаки, позволяющие диагностировать классический БАС в соответствии с критериями El Escorial [20]. Это дает дополнительные основания предполагать развитие в описанном случае БАС, а не ПМА.

Отмеченные выше сложности клинического определения вовлеченности верхнего мотонейрона служат основной причиной попыток разработки надежных инструментальных маркеров определения поражения корковых мотонейронов и пирамидных путей в диагностически неясных случаях. Для этой цели предлагается использование прежде всего нейровизуализационных методов и ТМС [7, 21–23]. Очевидно, что применение инструментальных маркеров способствует выявлению большего количества случаев БАС на ранних стадиях заболевания, включению их в клинические исследования новых терапевтических методов, а также определению более точного прогноза прогрессирования заболевания для адекватного и рационального планирования паллиативной помощи [24]. При этом нельзя отрицать, что у пациентов с субклиническими признаками поражения верхнего мотонейрона могут иметься различия в реализации нейродегенеративного процесса по сравнению с классическими случаями БАС,

что влияет на прогноз заболевания. Например, даже в тех случаях ПМА, когда по мере развития заболевания появляются признаки поражения верхнего мотонейрона и диагностируется БАС, выживаемость статистически значимо больше, чем в случаях классического БАС [5]. В представленном случае также обращает на себя внимание длительное течение заболевания с продолжительностью около 8,5 года, значительно превышающей медиану выживаемости при БАС (2,9 года) [25].

Описанное наблюдение демонстрирует возможность прижизненного определения поражения верхнего мотонейрона при отсутствии клинических признаков пирамидного синдрома с использованием диагностической технологии нТМС. Отмечена связь между изменением электрофизиологических показателей и клиническими особенностями течения заболевания: при стимуляции левого полушария нам не удалось получить ВМО с правой *m. abductor pollicis brevis*, что соответствует более раннему появлению слабости и более выраженному парезу в правой кисти, чем в левой. Выявленные при проведении нТМС изменения, такие как увеличение пассивного порога ВМО при стимуляции левого полушария и невозбудимость правого, не могут быть объяснены поражением периферических мотонейронов, поскольку при их изолированном поражении параметры возбудимости моторной коры не меняются [26]. Однако отсутствие клинических признаков поражения верхнего мотонейрона не позволяет в данном случае диагностировать БАС в соответствии с пересмотренными критериями El Escorial. Подобных случаев в клинической практике немало, что говорит о необходимости совершенствования взглядов и подходов к диагностике разных форм болезни двигательного нейрона.

Используемые в настоящее время критерии не позволяют в большинстве случаев дифференцировать ПМА и БАС в связи с частым развитием при ПМА субклинического поражения верхнего мотонейрона, выявляемого при проведении нейровизуализации или ТМС, не имеющих согласно критериям El Escorial самостоятельной диагностической значимости. Уточнение диагностических возможностей нТМС при разных формах болезни двигательного нейрона и включение этого инструментального метода в международные критерии выявления поражения верхнего мотонейрона могут позволить уточнить нозологическую принадлежность заболевания в неясных случаях и, что немаловажно, способствовать более точной и ранней диагностике [27].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kiernan M.C., Vucic S., Cheah B.C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011;377(9769):942–55.
2. Bäumer D., Talbot K., Turner M.R. Advances in motor neuron disease. *J R Soc Med* 2014;107(1):14–21.
3. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9.
4. Rowland L.P. Progressive muscular atrophy and other lower motor neuron syndromes of adults. *Muscle Nerve* 2010;41(2):161–5.
5. Kim W.K., Liu X., Sandner J. et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology* 2009;73(20):1686–92.
6. Ince P.G., Evans J., Knopp M. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003;60(8):1252–8.
7. Kaufmann P., Pullman S.L., Shungu D.C. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurology* 2004;62(10):1753–7.
8. Floyd A.G., Yu Q.P., Piboolnurak P. Transcranial magnetic stimulation in ALS: utility of central motor conduction tests. *Neurology* 2009;72(6):498–504.
9. Wijesekera L.C., Leigh P.N. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:3–25.
10. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010;40(1):7–17.
11. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г. и др. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia Nexstim. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012;6(1):37–47. [Chervyakov A.V., Piradov M.A., Savitskaya N.G. et al. A new step to personified medicine. navigational NBS eXimia Nexstim system of transcranial magnetic stimulation. *Annali klinicheskoy i experimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2012;6(1):37–47. (In Russ.)].
12. Червяков А.В., Пирадов М.А., Назарова М.А. и др. Картирование моторного представительства m. abductor pollicis brevis у здоровых добровольцев с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia Nexstim. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012;6(3):14–7. [Chervyakov A.V., Piradov M.A., Nazarova M.A. et al. Mapping of motor representation m. abductor pollicis brevis with healthy subjects with application of NBS eXimia Nexstim System of transcranial magnetic stimulation. *Annali Clinicheskoy i experimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2012;6(3):14–7. (In Russ.)].
13. Triggs W.J., Menkes D., Onorato J. et al. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. *Neurology* 1999;53:605–11.
14. Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Лихачев С.А. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике бокового амиотрофического склероза. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):30–6. [Rushkevich Yu.N., Zabdets G.V., Likhachev S.A. Ultrasonic imaging of muscles in the course of diagnostics of lateral amyotrophic sclerosis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(1):30–6. (In Russ.)].
15. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(6):659–62.
- Боковой амиотрофический склероз. Под ред. И.А. Завалишина. М.: Евразия+, 2007. С. 51–131. [Lateral Amyotrophic Sclerosis. I.A. Zavalishin (ed.). Moscow: Eurasia+, 2007. pp. 51–131. (In Russ.)].
16. Stephens B., Guiloff R.J., Navarette R. et al. Widespread loss of neuronal populations in the spinal ventral horn in motor neuron disease. *J Neurol Sci* 2006;244:41–58.
17. Van den Berg-Vos R.M., Visser J., Franssen H. Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. *Brain* 2003;126(Pt 5):1036–47.
18. Visser J., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol* 2007;64(4):522–8.
19. Karam C., Scelsa S.N., Macgowan D.J. The clinical course of progressive bulbar palsy. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(4):364–8.
20. Bowser R., Turner M., Shefner J. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: opportunities and limitations. *Nat Rev Neurol* 2011;7(11):631–8.
21. Wang S., Melhem E.R., Poptani H. et al. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics* 2011;8(1):63–71.
22. Vucic S., Ziemann U., Eisen A. et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(10):1161–70.
23. Захарова М.Н., Авдюнина И.А., Лысогорская Е.В. и др. Рекомендации по оказанию паллиативной помощи при боковом амиотрофическом склерозе. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(4):4–11. [Zakharova M.N., Avdyunina I.A., Lysogorskaya E.V. et al. Recommendations for palliative care with lateral amyotrophic sclerosis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;4:4–11. (In Russ.)].
24. Testa D., Lovati R., Ferrarini M. et al. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5(4):208–12.
25. Vucic S., Cheah B.C., Yiannikas C. et al. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders. *Clin Neurophysiol* 2011;122(9):1860–6.
26. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015;51:125–31.

Синдром ригидного человека с дебютом в грудном возрасте

С.А. Мальмберг¹, Е.Л. Дадали², Д.Б. Жумаханов³, А.Х. Джаксыбаева³

¹ Кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА России; Россия 115409, Москва, ул. Москворечье, 20, ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» ФМБА России;

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

³ Национальный научный центр материнства и детства; Республика Казахстан, Астана, пр. Туран, 32

Контакты: Сергей Александрович Мальмберг sergej.malmberg@gmail.com

Представлен случай синдрома ригидного человека с доброкачественным течением у подростка 16 лет. Дебют заболевания отмечен в грудном возрасте в виде задержки темпов формирования моторных функций и уплотнений скелетных мышц. Диагноз сформулирован в соответствии с общепринятыми клиническими и электромиографическими критериями. Обсуждены вопросы дифференциального диагноза и патогенеза, полиморфизма течения заболевания в случаях ранней манифестации симптомов.

Ключевые слова: синдром ригидного человека, мышечная ригидность, болезненные мышечные спазмы, ранний дебют, дифференциальный диагноз, аксиальная мускулатура, гиперактивность двигательных единиц, декарбоксилаза глутаминовой кислоты, гамма-аминомасляная кислота, электромиография

DOI: 10.17 650/2222-8721-2015-5-2-38-43

Stiff-person syndrome with early onset in infancy

S.A. Malmberg¹, E.L. Dadali², D.B. Jumakchanov³, A.Kh. Djaksibaeva³

¹ Department of Clinical Physiology and Functional Diagnosis of Institute of Advanced Training at FMBA of Russia; 20, Moskvorechye Str., Moscow, 115409, Russia. Federal State Budget Healthcare Institution "Central Children Clinical Hospital" at FMBA of Russia;

² Federal State Budget Research Institution "Research Centre of Medical Genetics"; 1, Moskvorechye Str., Moscow, 115478, Russia;

³ National Research Center for Maternal and Child Health; 32, pr. Turan, Astana, The Republic of Kazakhstan

The case of stiff-person syndrome with benign course in 16-years old patient is presented. The initial clinical signs of the disease were observed in infancy with retarded development of motor functions and skeleton muscle lumps. The diagnosis was made using generally accepted clinical and electromyographical criteria. Aspects of differential diagnosis, pathogenesis and clinical course polymorphism in early-onset cases of the disease are discussed.

Key words: stiff-person syndrome, muscle rigidity, painful muscle spasms, early-onset case, differential diagnosis, axial muscles, motor unit hyperactivity, glutamic acid decarboxylase, GABA, electromyography

Синдром ригидного человека (СРЧ), или stiff-person syndrome, представляет собой достаточно редкое и часто сложно диагностируемое иммунозависимое заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с неизвестной этиологией, проявляющееся прогрессирующей мышечной ригидностью и болезненными мышечными спазмами, преимущественно вовлекающими аксиальную мускулатуру и проксимальные группы мышц конечностей. СРЧ впервые описан в 1956 г. американскими неврологами F.P. Moersch и H.W. Woltman, которые наблюдали 14 пациентов с типичной клинической картиной неизвестного ранее заболевания и предложили название болезни – stiff-man syndrome. В современном варианте правильнее называть этот синдром stiff-person syndrome, поскольку явных гендерных различий в заболеваемости СРЧ не прослеживается. Патогенез болезни связывают с выработкой аутоантител против декарбоксилазы глутаминовой кислоты (ДГК), фермента, играющего ключевую роль в синтезе основного

тормозного нейротрансмиттера в ЦНС, – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Вследствие развивающегося при этом дефицита ГАМК возникает выраженная гиперактивность двигательных единиц, которая и определяет основные клинические синдромы, возникающие при этом заболевании [1–3]. Распространенность СРЧ в различных популяциях остается неизвестной. Считается, что классический срок дебюта заболевания в типичных случаях относится к 3–5-му десятилетию жизни. По данным S.L. Clardy и соавт., дебют заболевания в детском возрасте отмечается достаточно редко и составляет не более 5 % всех случаев СРЧ, причем средний возраст начала проявления симптомов приходится на 11 лет с возможным диапазоном колебаний от 0 до 14 лет [4]. Описания СРЧ у детей в литературе единичны [5, 6]. По результатам прицельного поиска в PubMed нам удалось встретить единственное описание СРЧ с началом в грудном возрасте [7], поэтому приводим собственное наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент У.Б., 16 лет, житель сельской местности одного из районов южного Казахстана обратился с жалобами на общую скованность, ощущение постоянного напряжения мускулатуры, ограничения подвижности в поясничном отделе позвоночника, тазобедренных и коленных суставах. Эти нарушения затрудняли наклоны туловища вперед и приседания, мешали выполнять действия, направленные на повседневное самообслуживание (обувание, завязывание шнурков и т.п.). Не мог ходить на расстояния, обычные для его сверстников. Кроме того, отмечались болезненные мышечные спазмы в аксиальных мышцах туловища (спина, поясничный отдел) и проксимальных мышечных группах конечностей (преимущественно четырехглавые мышцы бедра) длительностью до нескольких секунд, которые возникали пароксизмально в покое, а также могли быть спровоцированы как началом произвольного движения в резком темпе, так и состояниями эмоционального напряжения, тревоги. Во время сна мышечные спазмы отсутствовали. Родителей подростка удивлял аномально выраженный рельеф скелетной мускулатуры мальчика, при том что он испытывал лишь обычные физические нагрузки и не занимался профессиональным спортом.

Из анамнеза известно, что пробанд родился от второй, физиологично протекавшей беременности и в доношенном сроке. Родители подростка клинически здоровы, в близкородственном браке не состоят. Первый ребенок в семье девочка, на 2 года старше брата, клинически здорова. До 1 года жизни пробанд был крупным ребенком, имел повышенную массу тела, его двигательная активность была снижена — практически не ползал, сел в 8 мес, самостоятельно сделал первые шаги в 1 год 2 мес. При плановой вакцинации медперсонал отмечал заметную при пальпации твердость, повышенную плотность мышц; чтобы ввести иглу в мышцу при вакцинации,

требовалось некоторое дополнительное усилие. Уже в раннем детстве мальчик предпочитал сидеть с вытянутыми вперед ногами, отмечалась трудность сгибания в коленных и голеностопных суставах, ел и пил в силу этого обстоятельства в основном лежа. На просьбы родителей вести себя как все дети упорно не соглашался, что трактовалось как особенность поведения и упрямство. С 5–6-летнего возраста стал заметен выраженный рельеф скелетной мускулатуры.

При неврологическом осмотре: контактен, общителен, несколько эйфоричен, когнитивные функции ориентировочно не снижены и соответствуют социальному окружению. Учится в общеобразовательной школе, успеваемость хорошая. Общезнаковых и оболочечных знаков нет. Краниальные нервы интактные. Признаки поражения моторных ядер ствола мозга не определяются. В двигательной сфере обращают на себя внимание выраженные истинные мышечные гипертрофии, проявляющиеся чрезмерно ярким рельефом скелетной мускулатуры, особенно аксиальных туловищных мышц и проксимальных мышечных групп конечностей, а также абдоминальных мышц (см. рисунок). При пальпации мышцы очень плотные, вплоть до выраженной твердости. Сила мышц соответствует 5 баллам во всех мышечных группах. Пациент не может наклониться вперед, чтобы достать до пола кончиками пальцев, из-за скованности в поясничном отделе, не может присесть на корточки с полным сгибанием ног в тазобедренных и коленных суставах. Тонус мышц очень высокий — выраженная аксиальная ригидность в отсутствие проявлений спастичности и пирамидного синдрома, доскообразная ригидность живота. Сухожильные рефлексы не изменены, патологические стопные и кистевые пирамидные знаки, а также экстрапирамидные дистонические и дискинетические симптомы не выявляются. Симптомы акционной и перкуторной миотонии не обнаружены. При ходьбе просле-



Пациент У.Б., 16 лет, с синдромом ригидного человека. Истинные мышечные гипертрофии аксиальных и проксимальных мышечных групп конечностей. Выраженный фиксированный поясничный гиперлордоз в сочетании с грудным кифозом

живается умеренная поструральная неустойчивость, широкая площадь опоры. В целом координация не нарушена, пальце-носовую и пяточно-коленную пробу выполняет уверенно, интенционное дрожание, дисметрия не определяются. В позе Ромберга устойчив, хотя отмечает легкое несистемное головокружение. В усложненной позе Ромберга испытывает значительные затруднения. Тандемная ходьба (ходьба по прямой линии при условии уменьшения площади опоры) невозможна. Нарушений поверхностной и глубоких видов чувствительности не выявляется. Тазовые функции контролирует произвольно. Видимые проявления вегетативной дисфункции не обнаруживаются. Выраженные грудной кифоз, фиксированный грубый поясничный гиперлордоз, не исчезающий в положении лежа. В соматическом статусе со стороны внутренних органов какие-либо патологические отклонения не определяются, соматических жалоб пациент не предъявляет.

При электронейромиографическом исследовании: скорость распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам большеберцовых и малоберцовых нервов была на нижней границе нормы (39,3–42,2 м/с), показатели дистальной и резидуальной латенции в норме, амплитуды негативной части максимальных М-ответов с мышц стопы при стимуляции левого и правого большеберцовых нервов достаточны и составили 5,97 и 6,28 мВ соответственно. Форма М-ответов не изменена. Показатели F-волны при тестировании правого большеберцового нерва в пределах нормы (латенция от 52,0 до 63,0 мс, блоков и повторных волн нет, «гигантских» волн нет). Таким образом, данные, подтверждающие аксональное или демиелинизирующее поражение длинных нервов ног, не получены. Косвенных признаков нарастания антидромной возбудимости спинальных мотонейронов на уровне поясничного утолщения в условиях недостаточности пирамидного тракта не выявлено.

При локальном игольчатом исследовании латеральной головки четырехглавой мышцы бедра слева спонтанной активности мышечных волокон и двигательных единиц не зарегистрировано, возможно из-за наличия постоянной высокочастотной интерференционной тонической активности в покое, амплитудой до 150–200 мкВ. Миотонические и псевдомиотонические разряды не фиксируются. При произвольном напряжении возникает насыщенный интерференционный паттерн с нормальной картиной распределения облака значений амплитудно-частотных характеристик кривой на скатерграмме при турн-амплитудном анализе (в области биссектрисы угла нулевой отметки). Анализ морфофункциональной организации потенциалов действия двигательных единиц (ПДЕ) показал колебания длительности ПДЕ от 5,3 до 14,3 мс при среднем значении 9,3 мс, что соответствовало норме. Средняя амплитуда ПДЕ составила 340 мкВ, доля полифазных и псевдополифазных ПДЕ не превышала допустимые значения. Таким образом, данные игольчатой электромиографии (ЭМГ)

исключили миопатический и нейрогенный паттерны поражения с отсутствием признаков как денервации, так и реиннервации и определили продолженную тоническую активность двигательных единиц в покое.

При магнитно-резонансной томографии головы и позвоночника в режимах T1, T2 и FLAIR патологии структур головного и спинного мозга на всем протяжении не выявлено. Магнитно-резонансный (МР) ангиографический режим показал обычные анатомические характеристики сосудов вертебрально-базиллярного бассейна. Определены МР-признаки умеренной клиновидной деформации позвонков с наличием краевых синдесмофитов на уровне Th5–Th12 с уплотнением передней продольной связки и наличием грыж Шморля в телах позвонков Th5–Th11. Усиление физиологического кифоза на фоне правостороннего С-образного сколиоза в грудном отделе позвоночника. Указанные изменения позвоночника, вероятно, носили вторичный характер и были обусловлены выраженной аксиальной ригидностью и мышечными спазмами, которые и привели к дегенеративно-дистрофическим изменениям позвоночного столба и формированию стойкого фиксированного поясничного гиперлордоза.

Результаты эхографических исследований сердца и внутренних органов были в норме, как и параметры электрокардиограммы. Лабораторное исследование определило нормальную формулу крови, обычный уровень ферментов мышечного цитолиза (креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы), отсутствие каких-либо отклонений в других биохимических параметрах крови и нормальные показатели гормонов щитовидной железы и паратгормона. Исследование уровня антител к ДГК не проводили.

Таким образом, наличие у больного медленно прогрессирующего синдрома истинной мышечной гипертрофии в сочетании с выраженной аксиальной ригидностью и постоянной активностью мышц в покое, регистрируемой при ЭМГ-исследовании, а также болевыми мышечными спазмами позволило нам диагностировать СРЧ.

Обсуждение

В настоящее время диагностика СРЧ базируется на известном комплексе клинических, инструментальных и лабораторных исследований [2]. Выделяют 3 группы критериев этого заболевания.

Клинические критерии: постепенное начало болезни с болезненности и напряжения аксиальных мышц; медленное прогрессирование с постепенным вовлечением аксиальных мышц, проксимальных мышц ног и в меньшей степени рук, с появлением затруднений при ходьбе и выполнении сложных движений; постоянное напряжение тораколумбальных, параспинальных и абдоминальных мышц; патологический поясничный гиперлордоз; дискообразная ригидность мышц живота; исчезновение ригидности во сне; болезненные мышечные спазмы длительностью от нескольких секунд до нескольких минут, вызываемые

эмоциональными или сенсорными стимулами; отсутствие других неврологических симптомов; сохранение интеллекта; отсутствие вовлечения или минимальное вовлечение краниальных мышц.

В настоящее время накапливаются наблюдения СРЧ с дополнительными клиническими признаками, свидетельствующими о возможном клиническом полиморфизме болезни. За рамками общепринятых критериев пока остаются нетипичные редкие симптомы болезни, такие как глазодвигательные и мозжечковые расстройства [1, 3], а также изолированные проявления ригидности в ногах или мышцах тазового пояса [8, 9].

ЭМГ-критерии включают постоянную тоническую активность двигательных единиц в покое, исчезающую во сне или при внутривенном введении бензодиазепинов, блокаде периферических нервов или общей анестезии; нормальные СРВ по периферическим нервам; отсутствие признаков денервации и нормальные характеристики ПДЕ [2, 9].

Дополнительные критерии: наличие антител к антигенам ГАМКергических нейронов (особенно антител к ДГК); наличие коморбидных аутоиммунных эндокринопатий.

Спектр возможных нозологических форм для проведения дифференциального диагноза СРЧ достаточно хорошо представлен в современной литературе [2, 4]. Отсутствие клинических признаков поражения корковых отделов полушарий, ствола головного мозга, мозжечка, спинного мозга и периферических нервов: глазодвигательных, бульбарных, координаторных расстройств, нейросенсорной тугоухости, сегментарных и проводниковых нарушений чувствительности, пирамидного синдрома, когнитивных расстройств, а также отсутствие морфологических изменений в веществе головного и спинного мозга при нейровизуализации позволили исключить прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью. Нормальные показатели СРВ при нейрографии, наряду с отсутствием признаков нейрогенной перестройки ПДЕ и клинических симптомов полиневропатического синдрома (сохранность сухожильных рефлексов и отсутствие расстройств чувствительности), вовлечение в патологический процесс аксиальной и проксимальной, а не дистальной мускулатуры конечностей, наличие болевых, а не безболевых спазмов, исчезающих во сне, отсутствие миокимий и фасцикуляций позволили отвергнуть предположение о нейромиотонии. Отсутствие миотонических феноменов при движениях, перкуссии и ЭМГ-исследовании позволило исключить заболевания группы врожденных миотоний. Хотя при последних также формируются истинные мышечные гипертрофии и наблюдаются явления мышечной скованности, однако они не достигают столь выраженной степени, не сопровождаются болевыми спазмами и не приводят к формированию стойких деформаций позвоночника. Отсутствие дистонических гиперкинезов, дискинезий,

корректирующих жестов и вариабельности симптомов ригидности было нетипично для генерализованной дистонии (торсионной дистонии). Кроме того, генерализованная дистония у детей начинается, как правило, с локальных проявлений в виде дистонии стопы, а в дальнейшем следует распространение дистонических симптомов в восходящем направлении. При этом спазмы в мышцах, ригидность и дистонические позы ослабевают в положении больного лежа, а дистонические атаки у детей редко сопровождаются болевыми ощущениями [11]. Для гипокальциемии свойственно вовлечение дистальных мышечных групп конечностей, что приводит к развитию карпопедальных спазмов, а не аксиальной ригидности. Для тетании также характерно повышение механовозбудимости мышц, в том числе мимической мускулатуры (симптом Хвостека), и положительный эффект препаратов кальция.

В патогенезе СРЧ ведущую роль играет снижение нормальной продукции ГАМК в корковых мотонейронах, приводящее к угнетению процессов опосредованного ГАМК постсинаптического торможения сегментарного спинального аппарата, а также нарушению функционирования ГАМК-рецепторов на пресинаптической мембране. Дефицит синтеза ГАМК возникает вследствие выработки антител к ДГК. Избыточная продукция антител к ДГК регистрируется в крови у 60–65 % пациентов с СРЧ. Кроме того, вероятно, существенное влияние могут оказывать антитела к ГАМКергическим нейронам эфферентных стволово-спинальных путей и антитела к ГАМК-ассоциированному белку в области постсинаптических ГАМК-рецепторов. Морфологические исследования показали, что дефицит ГАМК наблюдается в медиальных отделах передних рогов спинного мозга, где топографически на альфа-мотонейронах замыкаются нисходящие ретикулоспинальные и вестибулоспинальные пути, а также в центральной области передних рогов, где расположены вставочные мотонейроны [1–3]. Это приводит к гипервозбудимости альфа-мотонейронов и соответствующих двигательных единиц преимущественно аксиальной мускулатуры. Отсутствие «гигантских» F-волн при ЭМГ-исследовании нашего пациента, которые отражают повышение антидромной возбудимости спинальных мотонейронов и часто наблюдаются у пациентов с недостаточностью пирамидного тракта, возможно, служат подтверждением вовлеченности иных эфферентных тормозных систем. Существенным в патогенезе СРЧ, по-видимому, является развивающийся функциональный дисбаланс между тормозной ГАМКергической и стимулирующей норадренергической системами [2]. При СРЧ может развиваться экстраневральная коморбидная патология, обусловленная экстраневральной экспрессией антител к ДГК в клетках тимуса, бета-клетках поджелудочной железы, клетках щитовидной железы и других органов. Поэтому известны комбинации проявлений СРЧ с различными забо-

леваниями, в генезе которых играют роль аутоиммунные механизмы: инсулинзависимый сахарный диабет, аутоиммунный тиреозит, тиреозит Хашимото, гипотиреоз, тиреотоксикоз, пернициозная анемия, миастения, системная красная волчанка и некоторые другие нозологические формы. Реже прослеживается взаимосвязь СРЧ с некоторыми паранеопластическими заболеваниями, такими как тимомы, мелкоклеточная карцинома легких, лимфогранулематоз, рак прямой и ободочной кишки, злокачественная мезотелиома, что диктует необходимость онкологической настороженности и обязательного углубленного диагностического поиска у каждого больного СРЧ с целью исключения вероятных неоплазий [2, 12–15].

Уровни антител к ДГК в мозге и периферической крови и их патогенетическое значение могут существенно различаться, поэтому развитие перечисленных иммунозависимых заболеваний не является обязательным признаком СРЧ. У нашего больного подобные сопутствующие заболевания были исключены, что могло свидетельствовать о том, что аутоиммунной агрессии в том или ином виде подвергнута исключительно церебральная ГАМКергическая система. Подобные серонегативные пациенты в отношении антител к ДГК в периферической крови могут составлять до 35–40 % всех случаев СРЧ. Следует отметить, что наличие антител к ДГК не является специфичным признаком только СРЧ. Подобные антитела могут встречаться при церебральных атаках, эпилепсии, лимбическом энцефалите [16].

Клинические и ЭМГ-признаки СРЧ в полной мере присутствовали в приведенном нами наблюдении, что и позволило поставить правильный диагноз. Наряду с этим были отмечены и некоторые особенности течения заболевания у подростка.

1. Ранний возраст дебюта инициальных клинических симптомов и их стертость на первом году жизни. Фактически наблюдались лишь явления плотности скелетных мышц, а также несколько позже отмечено появление самостоятельной ходьбы.

2. Отсутствие миалгий и крампи в аксиальной мускулатуре в инициальных стадиях болезни на первом году жизни и в раннем детском возрасте. Эти симптомы, свойственные в дебюте заболевания у взрослых, присоединились позднее на фоне развития скованности и истинных мышечных гипертрофий.

3. Медленное доброкачественное течение с отсутствием описываемых при СРЧ у взрослых флуктуаций болезни, а также отсутствием грубых инвалидирующих двигательных нарушений, которые ограничивали бы социализацию подростка. Такое естественное

течение болезни без какого-либо лечения наблюдалось на протяжении всех 16 лет жизни пациента.

Таким образом, течение СРЧ с дебютом в грудном и раннем детском возрасте, вероятно, может отличаться значительным своеобразием по сравнению с болезнью у взрослых. Наряду с ранними детскими формами с манифестным прогрессирующим течением, могут встречаться случаи с медленным доброкачественным течением. Примером первого варианта служит наблюдение V.P. Udani и соавт., которые приводят случай наиболее раннего дебюта СРЧ в доступной литературе [7]. Исследователи описали СРЧ у 14-месячной девочки, у которой с 3-месячного возраста отмечались внезапные эпизоды нарушений дыхания вследствие спазмов мышц грудной клетки и конечностей, что приводило к цианотическим приступам с утратой сознания. Клинические симптомы и ЭМГ-данные соответствовали критериям СРЧ, а положительный эффект высоких доз диазепама и баклофена подтвердил диагноз.

Примером доброкачественного течения заболевания у пациента с дебютом СРЧ в грудном возрасте служит наблюдение, приведенное в данной статье, возможно одно из первых в отечественной литературе. Ввиду низкой комплаентности семьи и пациента в отношении к медикаментозному лечению рекомендованная терапия препаратами бензодиазепинового ряда, а также иммуносупрессивная терапия не проводилась. Несмотря на это обстоятельство, заболевание по-прежнему протекало доброкачественно и даже прослеживалась некоторая стабилизация в виде адаптации моторных функций к предъявляемым нагрузкам. Катамнестическое наблюдение спустя 3 года показало, что пациент стал в меньшей степени ощущать мышечную скованность и мышечное напряжение, успешно учится в высшем учебном заведении. Интенсивность мышечных спазмов и миалгий, а также их частота и распространенность уменьшились. Спазмы стали возникать только в четырехглавых мышцах бедра и иногда в мышцах голени. Выраженность спазмов напрямую зависела от интенсивности предшествующей физической нагрузки, в связи с чем потребовалось освобождение подростка от занятий физической культурой в институте. Приведенный клинический пример СРЧ согласуется с позицией группы японских исследователей, которые считают, что в большинстве случаев СРЧ с дебютом в детском возрасте заболевание протекает доброкачественно, чаще является серонегативным по отношению к антителам к ДГК и может иметь отличия в патологическом механизме развития основных нарушений от взрослой формы болезни [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиновьева О.Е., Катушкина Э.А., Мозолевский Ю.В. и др. Синдром ригидного человека: вопросы патогенеза и лечения. Неврол журн 2009;(1):11–17. [Zinovyeva O.E., Katushkina E.A., Mozolevsky Y.V. et al. Stiff-man syndrome: considerations of pathogenic mechanism and treatment. *Nevrologicheskiy journal = Journal of Neurology* 2009;(1):11–17. (In Russ.)].
2. Левин О.С. Синдром ригидного человека. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 435–444. [Levin O.S. Stiff-man syndrome. *Extrapyramidal disorders: Guideline on diagnosis and treatment*. Edited by V.N. Shtok, I.A. Ivanova-Smolenskaya, O.S. Levin. M.: Medpress-inform, 2002. p. 435–444. (In Russ.)].
3. Яхно Н.Н., Голубева В.В., Мозолевский Ю.В. и др. Синдром ригидного человека с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями. *Анналы клин и эксперим неврологии* 2007;(4): 15–22. [Yakhno N.N., Golubeva V.V., Mozolevsky Y.V. et al. Stiff-man syndrome with oculomotor and cerebellar disorders. *Annali clinicheskoy i experimentalnoy neurologii = Annals of clinical and experimental neurology* 2007;(4):15–22. (In Russ.)].
4. Clardy S.L., Lennon V.A., Dalmau J. et al. Childhood onset of stiff-man syndrome. *JAMA Neurol* 2013;12:1531–6.
5. Garzo C., Pérez-Sotelo M., Traba A. et al. Stiff-man syndrome in a child. *Mov Disord* 1998;13(2):365–8.
6. Markandeyulu V., Joseph T.P., Solomon T. et al. Stiff-man syndrome in childhood. *J R Soc Med* 2001;94(6):296–7.
7. Udani V.P., Dharnidharka V.R., Gajendragadkar A.R., Udani S.V. Sporadic Stiff man syndrome in a young girl. *Pediatr Neurol* 1997;17(1):58–60.
8. Fiol M., Cammarota A., Rivero A. et al. Focal stiff-person syndrome. *Neurologia* 2001;16(2):89–91.
9. Hajjioui A., Benbouazza K., Faris Mel A. et al. Stiff limb syndrome: a case report. *Cases J* 2010;12(3):60.
10. Lorenzoni P.J., Scola R.H., Kay C.S. et al. Electrophysiological characteristics in four patients from Brazil with stiff person syndrome. *J Clin Neurosci* 2012;6:889–91.
11. Мальмберг С.А. Торсионная дистония в детском возрасте. Неврол журн 1997;(6): 23–9. [Malmberg S.A. Torsion dystonia in childhood. *Nevrologicheskiy journal = Journal of neurology* 1997;(6):23–9. (In Russ.)].
12. Koca I., Ucar M., Kalender M.E., Alkan S. The horses are the first thought but one must not forget the zebras even if they are rare: Stiff person syndrome associated with malignant mesothelioma. *BMJ Case Rep* 2014; Apr 7; bcr2013203455.
13. Kelly P.A., Kuberski C. Stiff person syndrome: a case report. *Clin J Oncol Nurs* 2014;4:465–7.
14. Enuh H., Park M., Ghodasara A. et al. Stiff man syndrome: a diagnostic dilemma in a young female with diabetes mellitus and thyroiditis. *Clin Med Insights Case Rep* 2014;7:139–41.
15. Szűcs A., Barcs G., Winkler G. et al. Anti glutamate-decarboxylase antibodies: a liaison between localisation related epilepsy, stiff-person syndrome and type-1 diabetes mellitus. *Ideggyogy Sz* 2014;67(7–8):269–71.
16. Gresa-Arribas N., Ariño H., Martínez-Hernández E. et al. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One* 2015;16;10(3): e0121364. doi: 10.1371/journal.pone.0121364.
17. Sanefuji M., Torisu H., Kira R. et al. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: a possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev* 2013;35(6):575–8.

Дифференциальная диагностика митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии. Первое клиническое описание в России

С.А. Курбатов^{1,2}, В.П. Федотов³, П.Г. Цыганкова⁴, Е.Ю. Захарова⁴, С.Н. Липовка¹

¹ АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;
Россия, 394018, Воронеж, пл. Ленина, 5А;

² ООО ДЦ «Диагностика плюс», Воронеж; Россия, 394026, Воронеж, Московский проспект, 11;

³ БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, 394066, Московский проспект, 151;

⁴ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Сергей Александрович Курбатов kurbatov80@list.ru

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (МНГИЭ) — генетически гетерогенная группа редких, неуклонно прогрессирующих аутосомно-рецессивных заболеваний. МНГИЭ вызывается мутациями в генах ядерной ДНК, вторично приводящими к множественным делециям и истощению митохондриальной ДНК. Наиболее частой причиной МНГИЭ являются мутации в гене тимидинфосфорилазы (ТУМР), локусе 22q13. Экспрессия измененного белка ТУМР приводит к поражению тканей в пищеварительной и нервной системе и определяет основные клинические проявления МНГИЭ. Ранняя постановка диагноза и своевременно начатое лечение больных позволяет отсрочить появление летальных осложнений при МНГИЭ. Однако своевременную диагностику МНГИЭ затрудняют выраженный клинический полиморфизм, полисистемный характер нарушений, манифестация с поражения различных органов и систем, протекающих часто схоже с большой группой наследственных и приобретенных заболеваний. Мы представляем подробное описание случая МНГИЭ с новой мутацией с.1001Т>G в гене ТУМР, гипергонадотропным гипогонадизмом, декрементом при ритмической стимуляции, не описанным ранее в литературе, и разбор дифференциальной диагностики МНГИЭ и схожих заболеваний.

Ключевые слова: митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия, ген тимидинфосфорилазы, митохондриальная ДНК, декремент М-ответа, лейкоэнцефалопатия, кахексия, синдром истощения митохондриальной ДНК 1-го типа, полинейропатия, гипергонадотропный гипогонадизм

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-44-54

Differential diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. First clinical description in Russia

S.A. Kurbatov^{1,2}, V.P. Fedotov³, P.G. Tsygankova⁴, E.Y. Zakharova⁴, S.N. Lipovka¹

¹ Regional Medical Diagnostic Centre, Lenin Square 5a, 394018, Voronezh, Russia

² LLT "Diagnostika-plus", Moskovsky Prospect 11, 394026, Voronezh, Russia

³ Regional Clinical Hospital, Moskovsky Prospect 151, 394066, Voronezh, Russia

⁴ Russian Research Center for Medical Genetics RAMNS, Moskvorech'e 1, 115478, Moscow, Russia

Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome (MNGIE) is a rare autosomal recessive progressive multisystem disorder. Most of MNGIE is caused by mutations in the gene encoding thymidine phosphorylase (TYMP), locus 22q13. Mitochondrial dysfunction represents multiple deletions and depletion of mtDNA. We present a case of MNGIE with a novel mutation in the position c.1001T>G of TYMP gene, hypergonadotropic hypogonadism, decrement of compound muscle action potential following repetitive nerve stimulation on EMG which was not previously described in literature and differential diagnoses MNGIE with other conditions.

Key words: mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome, gene encoding thymidine phosphorylase mtDNA, mitochondrial DNA, decrement of the compound muscle action potential, leukoencephalopathy, cachexia, mitochondrial DNA depletion syndrome 1, polyneuropathy, hypergonadotropic hypogonadism

Введение

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (МНГИЭ) относится к наследственным аутосомно-рецессивным синдромам истощения митохондриальной ДНК (мтДНК), включающим клинически

и генетически гетерогенную группу заболеваний. Причина МНГИЭ — в мутациях ядерной ДНК (ядДНК), приводящих к нарушению межгеномных взаимодействий (ядДНК и мтДНК), следствием которых являются множественные делеции, точковые замены и истощение

мтДНК. Резкое снижение содержания мтДНК приводит к нарушению выработки энергии в пораженных тканях и органах [1–3]. Клинически МНГИЭ проявляется тяжелым нарушением моторики кишечника, кахексией, прогрессирующей нейросенсорной глухотой, полинейропатией, лейкоэнцефалопатией, птозом, офтальмопарезом; характерны дебют до 20 лет и сокращение продолжительности и качества жизни [4, 5].

МНГИЭ в большинстве случаев обусловлены мутациями гена тимидинфосфорилазы (*TYMP*), в локусе 22q13 [5]. Фермент тимидинфосфорилазы (*TYMP*) участвует в нуклеотидном обмене и катализирует превращение тимидина в тимин [6]. У всех больных с фенотипом МНГИЭ и снижением активности фермента *TYMP* в сыворотке крови были установлены мутации в гене *TYMP* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии [7–9]. Van Goethem и соавт. [10] также установили, что мутации в гене *POLG* могут приводить к МНГИЭ без лейкоэнцефалопатии; позднее A. Shaibani и соавт. обнаружили еще 1 ген (*RRM2B*), мутации в котором приводят к похожему фенотипу [11]. Белки *TYMP*, *POLG*, *RRM2B* участвуют в репликации мтДНК и биогенезе нуклеозидных пулов в матрице митохондрий. Нарушается снабжение репликативного аппарата «кирпичиками», из которых строится мтДНК. Нарушение репликации мтДНК приводит к множественным делециям, дупликациям, нуклеотидным заменам, а также резкому уменьшению копий мтДНК (деплеции мтДНК). Механизм поражения мтДНК при мутациях в гене *TYMP* показан на рис. 1 [3, 12].

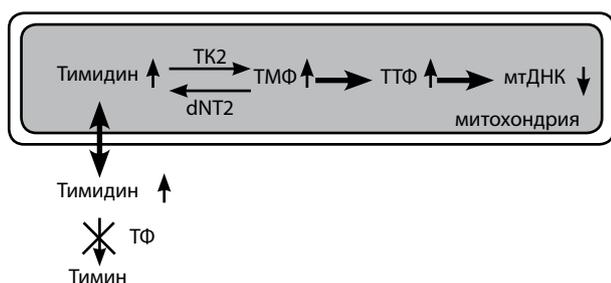


Рис. 1. Схематическое представление митохондриального метаболизма тимидина. Потеря тимидинфосфорилазы (*TYMP*) ведет к увеличенным уровням плазменного тимидина и дезоксиуридина, которые, как предполагают, изменяют биогенез нуклеозидных пулов в матрице митохондрий, что приводит к повреждению митохондриальной ДНК (мтДНК). *TK2* – киназа тимидина, *dNT2* – дезоксиинуклеотидаза, ТМФ – монофосфат тимидина, ТТФ – трифосфат тимидина

Мы представляем клиническое наблюдение молекулярно-генетически подтвержденной МНГИЭ с разбором дифференциальной диагностики схожих состояний.

Материалы и методы

В настоящей статье приводится наблюдение больной К. и ее близких родственников (рис. 2), клиниче-

ски обследованных в Воронежском областном клиническом консультативно-диагностическом центре. Электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование проведено в МЦ «Диагностика плюс» на электронейромиографе «МВП-микро» («Нейрософт», Россия). Игольчатая электромиография (ЭМГ) проводилась в исследованных мышцах концентрическим игольчатым электродом. Для набора 20 потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) использовался стандартный MultiMUP-анализ с последующей ручной коррекцией длительности. Рассчитывали средние длительность и амплитуду ПДЕ, число полифазных ПДЕ. При исследовании двигательных и сенсорных волокон оценивали амплитуду М-ответа и потенциал действия нерва соответственно, дистальную латентность, скорость распространения возбуждения (СРВ) по выбранным участкам нерва. С целью выявления декремента амплитуды М-ответа была проведена ритмическая стимуляция *n. ulnaris* (регистрация с *m. abductor digiti minimi*) по стандартному встроенному протоколу исследования нервно-мышечной передачи с пробой тетанизации. Декремент амплитуды и площади М-ответа при высокочастотной стимуляции (50 Гц, 200 стимулов) рассчитывали в процентах. Пациентке с МНГИЭ для выяснения стабильности установленных ЭНМГ-отклонений проводили повторные обследования в 2009, 2010 и 2014 гг. Все расчеты ЭНМГ-исследования осуществляли с использованием встроенных в протокол нормативных таблиц и формул.

Молекулярно-генетическое обследование проведено в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ 6 членам семьи (рис. 2) – больному пробанду с МНГИЭ, ее здоровым родителям, родной сестре и 2 братьям без клинических проявлений (см. рис. 2e). Для выявления мутации был проведен анализ гена *TYMP* методом прямого автоматического секвенирования (AB3130). ДНК из цельной крови пациентов была выделена по стандартному протоколу наборами фирмы IsoGene. Далее была проведена амплификация всех 10 экзонов гена *TYMP* и прилежащих к ним интронных областей.

Представляем собственное наблюдение пациентки К.

Больная К., 42 лет (II:1). Впервые консультирована генетиком в 2009 г. (в 37 лет) по направлению невролога с диагнозом: лейкодистрофия (?), миастения (?). Пациентка жаловалась на прогрессирующую глухоту, опущение век, ограничение движения глазных яблок, быструю утомляемость, слабость в кистях, затруднения при подъеме по лестнице, вздутия и урчания в животе, болезненные спазмы передней брюшной стенки до нескольких раз в день, редко тошноту и рвоту, низкую массу тела, сниженный аппетит, аменорею, бесплодие (рис. 3). Необходимо отметить, что за период наблюдения с 2009 по 2014 г. больная в большей степени беспокоилась из-за прогрессирующего снижения слуха и бесплодия, не акцентируя внимание на другие симптомы. Так, до 2006 г. самостоятельно справлялась с домашним хо-

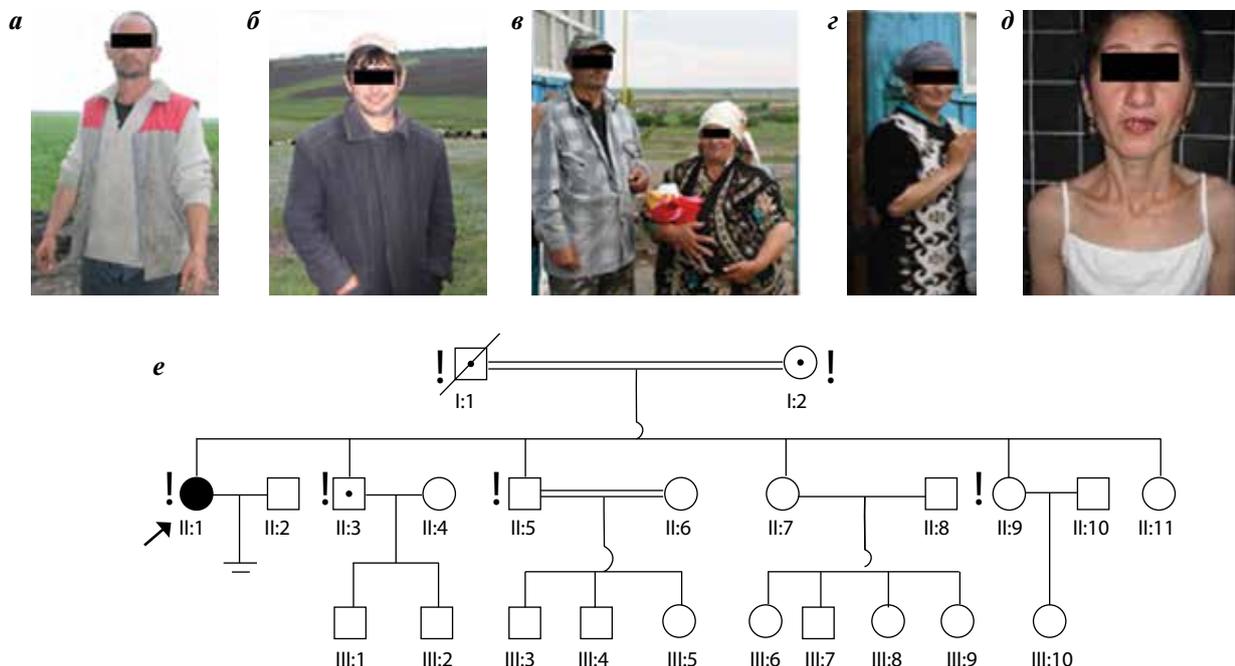


Рис. 2. Члены семьи К. и схема родословной: а – брат Д. (II:3), 36 лет, гетерозиготный носитель мутации с. 1001T>G в гене ТУМР; б, г – здоровые брат И. (II:5), 33 лет, и сестра Ш. (II:9), 27 лет; в – отец П. (I:1), 61 года (умер в 65 лет), и мать М. (I:2), 57 лет, в близкородственном браке, оба гетерозиготные носители мутации с. 1001T>G; д – пробанд К. (II:1), 39 лет, с МНГИЭ, мутацией в гомозиготном состоянии; е – родословная семьи К.

Обозначения родословной: «!» – клинически осмотренные и генотипированные члены семьи; закрашенная фигура со стрелкой – больной пробанд с мутацией с. 1001T>G в гене ТУМР в гомозиготном состоянии; незаштрихованные фигуры – здоровые члены родословной; фигуры с точкой внутри – клинически здоровые носители мутации с. 1001T>G в гетерозиготном состоянии; перечеркнутая фигура – умерший член семьи

зайством и могла доить корову, позднее стала замечать слабость в кистях и затруднения при длительной ходьбе. При осмотре в 2009 г. установлена легкая слабость в кистях (кистевым динамометром 24 кг) и ногах в проксимальных отделах (до 4 баллов). В 2014 г. слабость увеличилась, однако не доставляла ощутимых неудобств в повседневной жизни. Больная адаптировалась к болям и нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые постоянно беспокоят ее с 12 лет.

Из анамнеза: больная от первой беременности, протекавшей с токсикозом во 2-й половине беременности. От первых родов в 34 нед, массой 2000 г, длиной тела 44 см. На грудном вскармливании – до 2 лет. Психомоторное развитие по возрасту, самостоятельная ходьба с 1 года. В школе активно посещала спортивные секции и физические нагрузки переносила хорошо (см. рис. 3а). С 12 лет беспокоят боли в животе. Позднее появились урчания в животе, спазмы передней брюшной стенки, редко – нарушение стула, тошнота и рвота. Возникло быстрое насыщение во время еды и постепенное снижение массы тела. До 18 лет нарастала симптоматика гастроинтестинальных нарушений. С 15 лет наблюдалась у гинеколога с первичной аменореей. Неоднократно обращалась за врачебной помощью с болезненными спазмами в животе и другими симптомами ЖКТ, однако указанные нарушения связывали с аменореей и изменением гормонального статуса пубертатного возраста.

Ограничение движения глазных яблок в стороны, а в дальнейшем птоз появились после 23 лет (фото больной в возрасте 28 лет см. на рис. 3б). В 20 лет из-за выраженных спазмов и вздутий живота несколько раз обращалась в ЦРБ с подозрением на аппендицит, который не подтверждался, а причину болей продолжали связывать с гинекологическими проблемами, однако



Рис. 3. Фото больной в 9 лет (а), 28 лет (б) и 42 года (в, г)

проводимое гинекологом консервативное лечение было безуспешным. С 2004 г. (в 33 года) стал медленно снижаться слух на правое ухо, в течение 5 лет полная потеря слуха с 2 сторон (фото больной в возрасте 42 лет см. на рис. 3в, г).

Генеалогический анамнез (см. рис. 2е). Родители в кровнородственном браке (троюродные сибсы). Отец П. (I:1), 1949 г.р., в армии служил, был здоров, умер в 2014 г. от пневмонии. Мать О. (I:2), 1953 г.р., здорова. Оба по национальности хемшилы (субэтнические группы армян) (рис. 2в), родом из Ошской области Киргизии, из небольшого села Янги-Ноокат. Брат Д. (II:3) (рис. 2а), 1974 г.р., клинически здоров, установлена мутация с.1001T>G в гене ТУМР в гетерозиготном состоянии. У брата Д. 2 здоровых сына, 1995 и 2005 г.р. Брат И. (II:5) (рис. 2б), 1977 г.р., здоров, в кровнородственном браке, имеет 2 сыновей, 2005, 2008 г.р., и дочь, 2001 г.р., все здоровы. Сестра Ш. (II:9) (рис. 2г), 1982 г.р., здорова, имеет здоровую дочь, 2010 г.р. Все осмотрены врачом-генетиком.

Сестра Г. (II:7), 1980 г.р., замужем за двоюродным братом (II:8), 1977 г.р., имеет 3 здоровых дочерей, 2001, 2002, 2003 г.р., и здорового сына, 2007 г.р. Сестра О. (II:11), 1986 г.р., здорова. Для осмотра недоступны.

Данные объективного обследования. Правильного телосложения с крайним дефицитом массы тела, площадью поверхности тела 1,21 м² и индивидуальным индексом массы тела (ИМТ) 11,6 кг/м² (30 кг при росте 161 см), при норме ИМТ 18–25. Диффузное снижение объема подкожной жировой клетчатки. Установлено вздутие, урчание в животе и кратковременные болезненные спазмы передней брюшной стенки при пальпации. Вторичные половые признаки — Ах0, Р0, Ма0, Ме0, (отсутствие вторичных половых признаков) (рис. 3в).

Неврологический статус. Контактна, эмоционально стабильна. Когнитивных нарушений не выявлено. Черепные нервы: птоз до верхнего края зрачка, ограничение движения глазных яблок наружу, внутрь, вверх, меньше вниз, сила в круговых мышцах глаз 4 балла по шкале MRC, снижены глоточные рефлексы, но глотание не нарушено. Речь «смазанная», с нарушением артикуляции. Слабо развита скелетная мускулатура. Сила в проксимальных и дистальных отделах рук снижена до 3,5–4 баллов, сгибателях бедер — до 3,5 балла (быстро утомляется, необходим кратковременный отдых при подъеме на 2–3 пролета по лестнице), сгибателях голени — до 4 баллов, в тыльных и подошвенных сгибателях стоп — до 4 баллов. Тонус нормальный. Сухожильные рефлексы с бицепсов и трицепсов равномерные, средней живости; коленные, карпорадиальные и ахилловы не вызываются. Патологических стопных знаков нет. Походка свободная, без спастического компонента. Пристает не более 4 раз без приема Говерса, ходит на носочках и пятках. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, коленно-пяточную пробу — с легкой интенцией. В позе Ромберга устойчива. Поверхностная

чувствительность — гипестезия по типу гольф, вибрационная чувствительность: в кистях 7–8 у. е. (норма 8 у. е.), в стопах — 0 у. е., проприоцептивная — в кистях сохранена, в стопах — гипестезия. Автономная сфера — без патологии. Деформации стоп отсутствуют.

Лабораторные исследования. В клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови и гормональном статусе, включающих определение содержания креатинкиназы (50 Ед/л, границы нормы 24–140), белка, холестерина, триглицеридов, трансаминаз, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, молочной кислоты, α-амилазы, хлоридов, натрия, калия, кальция общего, железа, фосфора, пролактина, тиреотропного гормона, свободного тироксина-4, антител к тиреопероксидазе, показатели — в пределах нормальных значений.

Значительно смещены показатели гормонов относительно референтных интервалов лютеинизирующего гормона — 36,0 МЕ/л (диапазон в норме 1–12,6 МЕ/л), фолликулостимулирующего гормона — 87,1 МЕ/л (диапазон в норме 1,7–21,5 МЕ/л) и эстрадиола — 23,25 пмоль/л (диапазон в норме 90–1510 пмоль/л).

Инструментальные исследования. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, электрокардиография патологии не выявили.

Фиброгастроскопия: выявлены эзофагит нижней трети; I степень недостаточности кардии и пилоруса; эритематозная гастропатия препилорической зоны с эрозиями; эрозивный пилорит; застойная бульбопатия; застойная дуаденопатия; рефлюкс желчи в желудок. **Цитологическое исследование:** в исследуемом материале пролиферация и тонкокишечная метаплазия исследуемого эпителия. *Helicobacter pylori* (++). Заключение: Пропролиферация желудочного эпителия. Присутствие *Helicobacter pylori*.

На рентгенограмме кишечника с контрастом рентгенологическая картина гастроэнтероптоза, выраженной дискинезии желудка и тонкого кишечника по гипомотильному типу на фоне гипотонии (рис. 4).

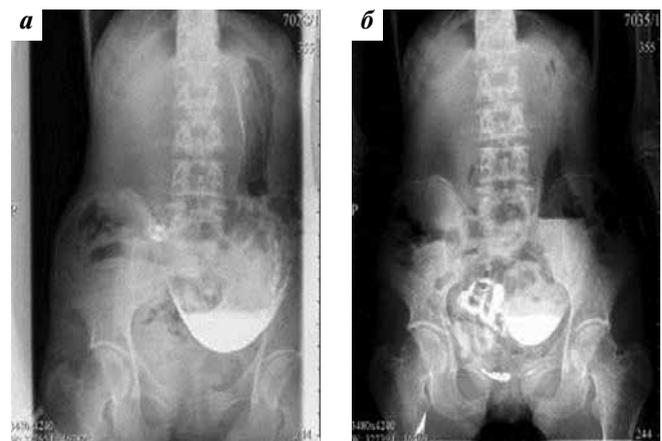


Рис. 4. Рентгенограмма больной К.: пассаж бариевой взвеси по кишечнику через 15 мин (а) и через 3 ч (б) наблюдения (выраженная задержка пассажа бария из желудка и двенадцатиперстной кишки)

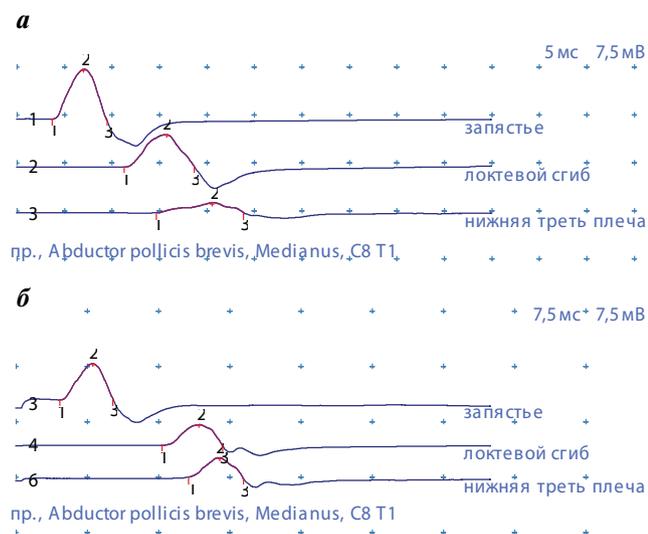


Рис. 5. График и таблица параметров М-ответа со срединного нерва в динамике у больной К. (здесь и на последующих рисунках в период с 2009 по 2014 г.). Установлено резкое замедление СРВ и падение амплитуды М-ответа при стимуляции в проксимальных сегментах, а также снижение СРВ и амплитуды М-ответа с течением времени

СРВ, моторная проводимость, *Abductor pollicis brevis*, медиана, С8 Т1

Точка стимуляции	Латент., мс	Ампл., мВ	Приращ. ампл., %	Стим., мА	Стим., мс	Расст., мм	Скор., м/с
2009 г. (график а)							
запястье	3,65	7,81		22	0,2	60	
локтевой сгиб	11,3	5,11	-34,6	40	0,2	220	28,9
нижняя треть плеча	14,8	1,6	-68,8	40	0,2	100	28,6
2014 г. (график б)							
запястье	4,6	4,9		40	0,2	60	
локтевой сгиб	15,2	2,83	-42,4	40	0,2	230	21,6
нижняя треть плеча	18,3	2,78	-1,8	40	0,2	60	20,5

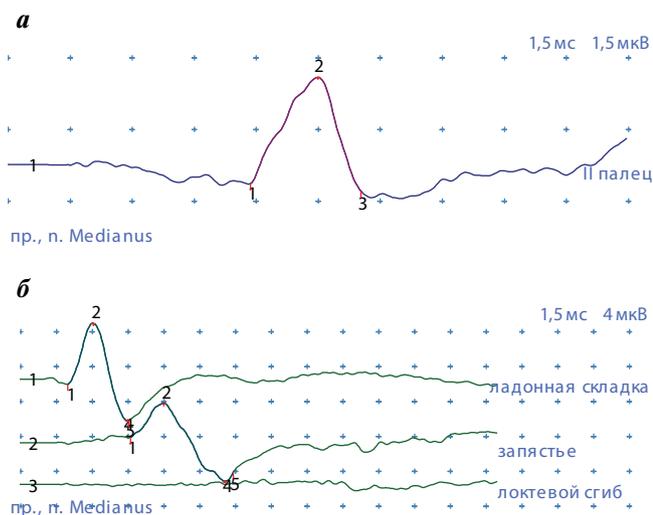


Рис. 6. График и таблица параметров потенциала действия (ПД) со срединного нерва в динамике. Установлено резкое снижение СРВ и снижение амплитуды ПД нерва (а), а также блока проведения при стимуляции в точке «локтевой сгиб» (б) в 2014 г.

СРВ, сенсорная проводимость, п. Medianus

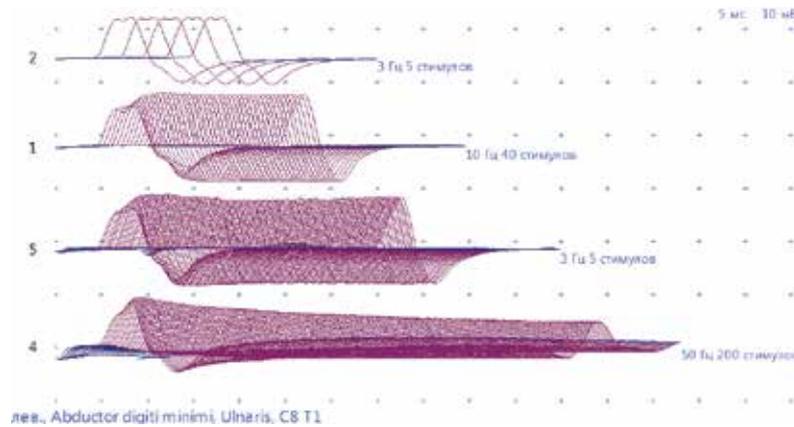
Точка стимуляции (отведения)	Лат., мс	Ампл., мкВ	Стим., мА	Стим., мс	Расст., мм	Скор., м/с
Ортодромная, 2009 г. (рис. а)						
II палец	5,9	2,4	27	0,1	210	35,6
Антидромная, 2009 г.						
запястье	3,47	4,7	14	0,1	130	37,4
Антидромная, 2014 г. (рис. б)						
ладонная складка	2,16	6,5	21	0,1	70	32,4
запястье	4,75	3,6	21	0,1	90	34,7
локтевой сгиб		0	26	0,1		

Данные ЭНМГ: установлена демиелинизирующая полинейропатия с резким снижением СРВ и умеренным снижением амплитуд М-ответа по всем исследованным нервам с 2009 по 2014 г. наблюдения (данные по срединному нерву представлены на рис. 5 и 6). За период обследования установлен стабильный декремент амплитуды М-ответа от 30,5 до 46,7 % при высокочастотной стимуляции (50 Гц, 200 стимулов), однако декремент отсутствовал на 3, 10, 30 Гц (рис. 7). Средняя амплитуда и длительность ПДЕ находились в пределах нормальных значений, но имелась тенденция к увеличению числа полифазных ПДЕ в исследованных мышцах до 35 % (рис. 8). Патологической спонтанной активности при игольчатой ЭМГ не зарегистрировано. При проведении ЭМГ

одиночного мышечного волокна установлены нормальное значение межпиковых интервалов и незначительное увеличение плотности мышечного волокна в общем разгибателе кисти (рис. 9).

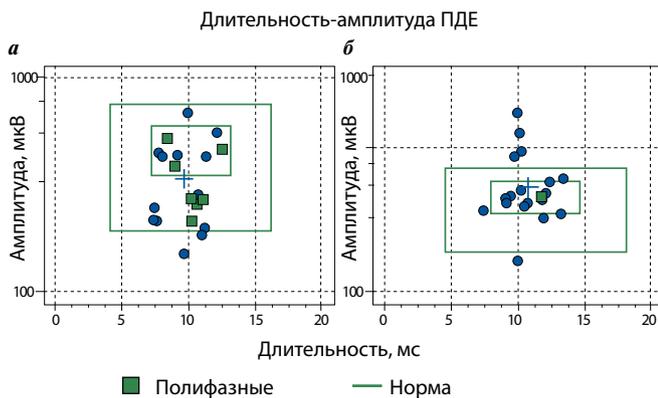
На МРТ головного мозга — диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга, подкорковых структур, мозжечка и ствола (рис. 10).

Заключение окулиста: OD/OS=1.0, OU — птоз верхнего века I степени, среды прозрачные, диски зрительного нерва несколько бледноватые с височных половин, больше справа. Границы четкие. Артерии резко сужены, умеренно извиты. Вены нормального калибра. Ограничение движения глазных яблок. Диагноз: OU птоз верхнего века I степени, частичный офтальмопарез.



№ серии	Частота, Гц	Кол-во стимулов	Декремент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-5)	Декр. ампл., % (1- посл.)	Декр. площ., % (1- посл.)	Стим., мА	Стим., мс
2	3,0	5		12,2	+2,1	+2,1	0,9	60	0,2
1	10,0	40	■	11,6	+33,4	+41,4	4,8	60	0,2
4	30,0	120	■	12,0	+27,6	+35,4	5,9	60	0,2
5	50,0	200	■	12,8	+5,9	46,7	49,9	60	0,2

Рис. 7. График и таблица параметров декремента M-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции у больной К.



Средн. длит., мс	Норма длит., мс	Стадия	Средн. ампл., мкВ	Норма ампл., мкВ	Откл. ампл., %	Полифазные ПДЕ, %
пр. общий разгибатель пальцев кисти (рис. а)						
9,69	10,2	(N)	346	475	-27,2	35,0
лев. латеральная широкая мышца бедра						
11,5	11,5	(N)	800	475	+68,3	20,0
лев. передняя большеберцовая мышца (рис. б)						
10,8	11,4	IIIa	555	475	(N)	15,0

Рис. 8. Гистограммы распределения длительности, амплитуды и таблица с параметрами ПДЕ при игольчатой ЭМГ с исследованных мышц у больной К.

Заключение сурдолога: двусторонняя нейросенсорная глухота (на аудиограмме слуховой порог выше 100 дБ).

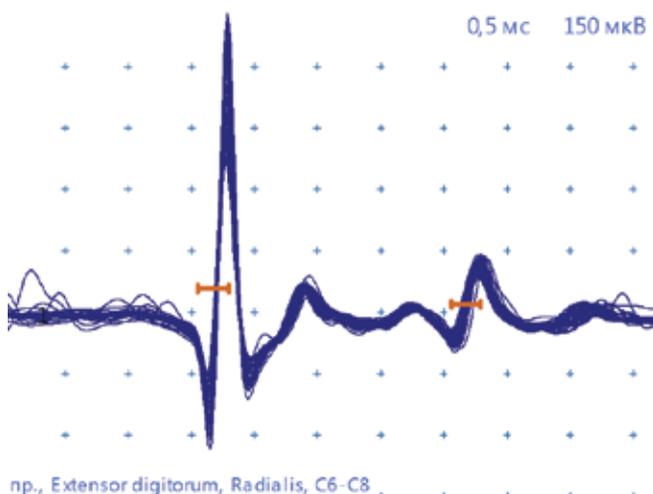
Заключение эндокринолога: кахексия. Первичный гипергонадотропный гипогонадизм, первичная аменорея на фоне наследственной митохондриальной патологии. Отсутствие вторичных половых признаков.

ДНК-анализ: в 8-м экзоне гена TУМР была выявлена новая, ранее не описанная миссенс-мутация с.1001T>G в гомозиготном состоянии, приводящая к замене лейцина на аргинин в положении 334 полипептидной цепи (р. L334R) (рис. 11а) Сравнительный анализ данного региона белка у различных организмов показал его высокую консервативность, балл по базе PolyPhen² = 1.00 (рис. 11б). Наследование обнаруженной нуклеотидной

замены с.1001T>G, отсутствие ее в базах данных по полиморфизмам dbSNP, консервативность данной области белка, а также моногенность описанной формы МНГИЭ свидетельствуют о патогенности выявленной мутации.

Результаты и обсуждение

Со времени первого описания МНГИЭ в 1976 г. [13] по настоящее время зарегистрировано около 250 случаев заболевания [14]. Диагностика МНГИЭ в развернутой стадии часто не вызывает затруднения и клинически включает: 1) тяжелые гастроинтестинальные нарушения, 2) кахексию, 3) птоз, офтальмопарез, 4) демиелинизирующую или аксональную по-



пр., Extensor digitorum, Radialis, C6-C8

Плотность мышечных волокон

Кол-во пиков	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Кол-во	Средн.
Плотность	6	5	6	0	2	0	1	0	0	20	2,6

Джиттер

Межпиковый интервал	Мин., мкс	Макс., мкс	Средн., мкс
MCD	12,9	36,9	21,2
MSD	18,2	34,8	25,4

Рис. 9. График суперпозиции 50 комплексов отдельного мышечного волокна и таблицы плотности мышечного волокна и джиттера с общего разгибателя пальцев правой кисти

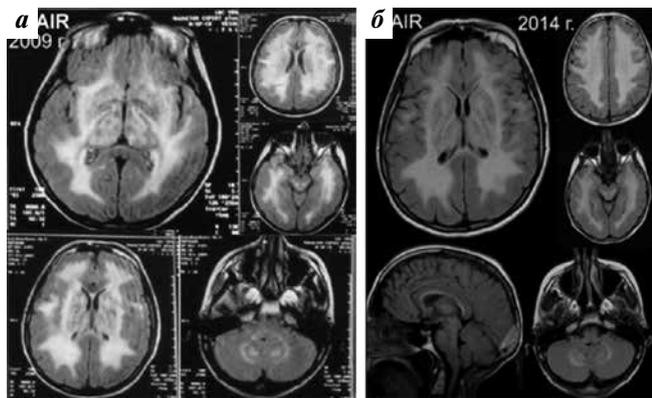


Рис. 10. МРТ головного мозга больной К. в 37 лет (а) и 42 года (б). Установлено диффузное равномерное повышение МР-сигнала в режимах T1, T2 и FLAIR (представлен на рисунке) от белого вещества всех отделов больших полушарий, базальных ядер, наружной и внутренней капсул, области ядер ствола мозга, таламуса и неравномерное снижение МР-сигнала в медиальных отделах гемисфер мозжечка, мозолистом теле, проводниках ствола. МР-картина без существенных изменений относительно исследований 2009 и 2014 гг.

линейропатию и 5) лейкоэнцефалопатию [1]. Однако значительная вариабельность дебюта с различных

органов и систем, выраженный полиморфизм их поражения приводят к перекрытию МНГИЭ в каждом конкретном случае с большой группой заболеваний. С. Gagone и соавт. отмечали, что даже в высокоспециализированных центрах больные с МНГИЭ в 1/5 случаях длительно наблюдаются с психическими заболеваниями (нервной анорексией), периферическими полинейропатиями (хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, (ХВДП) и наследственной моторно-сенсорной нейропатией (НМСН)), кишечными заболеваниями (болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом и целиакией), митохондриальными заболеваниями (большой группой прогрессирующих наружных офтальмоплегий и синдромом Кернса–Сейра), а также с наследственными и приобретенными лейкоэнцефалопатиями и другими нозологиями [7, 15].

В дебюте заболевания установить МНГИЭ без обследования систем и органов, включенных в критерии диагностики, или без измерения активности фермента ТУМР крайне непростая задача, по данным литературы, диагноз МНГИЭ ставится в среднем на 10 лет позже появления первых симптомов [16]. Возраст дебюта заболевания с гастроинтестинальных нарушений и развитие полисистемной клинической симптоматики у нашей больной соответствуют классическому варианту МНГИЭ [4]. Однако диагноз был поставлен практически в конечной стадии заболевания, значительно позже присоединения неврологической симптоматики — спустя 25 лет после дебюта. Все это послужило поводом для разбора симптомов представленного нами случая МНГИЭ в дифференциальной диагностике (рис. 12).

На протяжении всего периода заболевания у больной на первый план выступали выраженные нарушения ЖКТ. При характерных жалобах на тяжесть в животе, рвоте, нарушении стула и потере веса больной не проводилась диагностика нарушения моторики кишечника. Повторные болезненные спазмы передней брюшной стенки приводили к неоднократным госпитализациям, всегда с ложными подозрениями на аппендицит. Боли и гастроинтестинальные симптомы необоснованно связывали с гинекологическими нарушениями, аменореею, бесплодие и гипогонадизм — с врожденными нарушениями. Консервативное лечение не приносило облегчений, и больная была вынуждена адаптироваться к своему состоянию, прекратив наблюдение и лечение у гастроэнтеролога.

Поражение центральной и периферической нервной системы при МНГИЭ на начальных стадиях болезни часто клинически не выражено, но имеет выраженные ЭНМГ- и МРТ-изменения. ЭНМГ-картина у больных с МНГИЭ не отличима от изменений при ХВДП и НМСН, однако клиническая симптоматика при МНГИЭ не соответствует степени тяжести поражений, выявленных при ЭНМГ. Полинейропатия

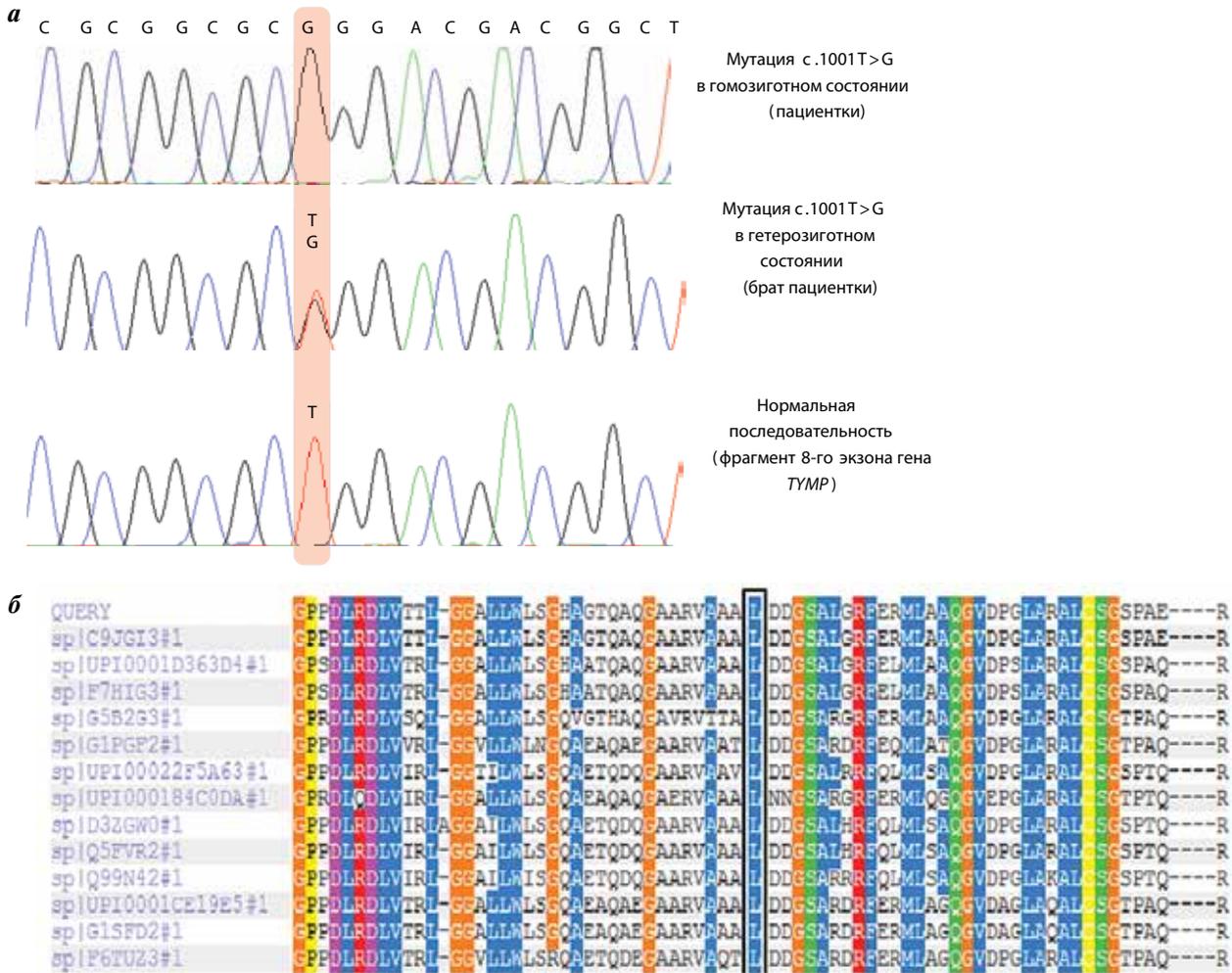


Рис. 11. Электрофореграмма: а – фрагмент 8-го экзона гена TYMP. Розовым отмечена мутация с.1001T>G; б – полипептидная цепь, консервативность района белка TYMP. Черным выделен аминокислотный остаток лейцина в позиции 334 (Polyphen.2.2)



Рис. 12. Дифференциальная диагностика МНГИЭ с наследственными и приобретенными заболеваниями (пояснения в тексте)

у больных с МНГИЭ может протекать длительное время асимптомно и часто является случайной находкой при ЭНМГ-исследовании [15, 17]. В развернутой стадии заболевания у нашей больной, сила в дистальных отделах конечностей была достаточная, а отсут-

ствие нарушения в руках поверхностной, вибрационной, проприоцептивной чувствительности, интенции при пальценосовой пробе и сенситивной атаксии не были типичны для полинейропатии. Однако при проведении ЭНМГ выявлено резкое снижение



Рис. 13. Рентгеновская КТ мышц бедер с захватом голени у больной К., 42 лет: справа представлены продольные срезы, слева – поперечные срезы, которые соответствуют зеленым штриховым линиям на продольных срезах. На КТ-снимках отсутствуют признаки атрофий и замещения мышечной ткани жировой

СРВ по всем периферическим нервам по типу миелинопатии. R.S. Bedlack и соавт. предположили, что ЭНМГ-признаки полинейропатии, выявляемые при проведении исследований на любой стадии заболевания, связаны с поражениями периферических нервов и накоплением в I декаде жизни неравномерных по протяжению нерва множественных делеций мтДНК, формируя при ЭНМГ фенотипический облик ХВДП и НМСН. R.S. Bedlack и соавт. описали примеры ошибочной диагностики и неэффективного лечения ХВДП у больных с МНГИЭ [17].

На МРТ при МНГИЭ выявляются диффузные изменения белого вещества головного мозга. Список наследственных и ненаследственных энцефалопатий, имеющих аналогичные визуальные магнитно-резонансные проявления, широк (включает некоторые формы токсических энцефалопатий, наследственных болезней обмена веществ, врожденных миодистрофий, рассеянного склероза, CADASIL-синдрома, мерозин-негативной врожденной мышечной дистрофии 1А типа и других нозологий). Однако только при МНГИЭ значительные изменения белого вещества головного мозга при МРТ не имеют ожидаемых клинических симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС) и когнитивных нарушений [4, 18–21]. У нашей больной при выраженных изменениях на МРТ головного мозга (см. рис. 11) не установлено каких-либо признаков поражения ЦНС и снижения интеллекта.

Частыми симптомами при МНГИЭ являются офтальмоплегия и птоз, что затрудняет дифференциальную диагностику с наследственными наружными офтальмоплегиями, т.е. мутации в гене *TUМР* могут приводить не только к фенотипу МНГИЭ, но и к прогрессирующей наружной офтальмоплегии «плюс»

(ПНО+). ПНО+ представляют собой большую группу гетерогенных заболеваний, обусловленных мутациями как мтДНК, так и яДНК, сочетающихся с поражением различных органов и систем с преимущественным первично-мышечным поражением скелетной мускулатуры. У нашей больной исключить первично-мышечный характер поражения позволили отсутствие миогенного паттерна при игольчатой ЭМГ (см. рис. 8) и замещения мышц жировой тканью при компьютерной томографии (КТ) бедер и голени (рис. 13). В комплексе со стимуляционной ЭМГ (снижение СРВ по типу миелинопатии) (рис. 5, 6), джиттером (умеренное увеличение плотности мышечных волокон с нормальными значениями межпиковых интервалов) (см. рис. 9) и спонтанной активностью (единичные положительные острые волны и потенциалы фибрилляций) установлен демиелинизирующий паттерн поражения периферических нервов с минимальными денервационно-реиннервационными изменениями в мышцах. Однако ПНО+, обусловленные мутациями в генах *POLG*, *RRM2B* яДНК и спорадическими протяженными делециями мтДНК, могут приводить к фенотипу псевдо-МНГИЭ, что затрудняет дифференциальную диагностику даже в развернутой стадии заболевания [10, 11, 22]. Псевдо-МНГИЭ не сопровождается снижением активности фермента *TUМР*, следовательно, измерение активности фермента позволяет верифицировать МНГИЭ на любой стадии заболевания.

Не вносит ясности и сам акроним заболевания, претерпевший множество интерпретаций. На сегодняшний день устоявшимся является оригинальное название *mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*, предложенное M. Hirano и соавт. в 1994 г. [1]. Включенная в акроним «миопатия» не указывает на первично-мышечный дефект, а свидетельствует о возможном выявлении дефицита цитохрома *c*-оксидазы и наличия красных рваных волокон в мышечной ткани. Доказано, что ген *TUМР* не экспрессируется в скелетной мускулатуре, а слабость у больных имеет нейрогенную природу с характерными группировками мышечных волокон по типам и их атрофий при биопсии мышц. Автор акронима такое противоречие описывает как «мышечный парадокс при МНГИЭ», предостерегая специалистов от ошибочного поиска первичного поражения мышц при МНГИЭ [4].

В клинической картине МНГИЭ описан очень широкий спектр симптомов, который длительное время остается неизменным. У нашей больной выявлены ранее не описанные проявления заболевания в виде гипергонадотропного гипогонадизма и стойкого декремента М-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции (50 Гц, 200 стимулов) воспроизводимого при каждом ЭНМГ-исследовании в период с 2009 по 2014 г.

При митохондриальной патологии, как правило, встречается недостаточная секреция гормонов гипоталамо-гипофизарной системы с формированием ги-

погонадотропного гипогонадизма [23]. Однако у нашей больной и описанного I. H. Kalkan и соавт. в 2012 г. мужчины с МНГИЭ [24] установлен гипергонадотропный гипогонадизм, патогенез которых требует дальнейшего изучения.

Для исключения миастении, предположенной неврологом, больной был проведен стандартный тест ритмической стимуляции с тетанизацией и джиттер. Нормальные значения межпиковых интервалов при исследовании джиттера (см. рис. 9), отсутствие декремента М-ответа при ритмической стимуляции 3 Гц и синдрома патологической мышечной утомляемости позволили исключить миастению. Неожиданно был установлен воспроизводимый при повторных исследованиях декремент М-ответа на стимуляцию 50 Гц (см. рис. 7) при его отсутствии на 3, 10 и 30 Гц. Для определения распространенности установленного феномена необходимо исследование тетанизации у других больных с МНГИЭ. Возможно, в дальнейшем декремент М-ответа поможет в дифференциальной диагностике заболевания.

Патогенетического лечения для МНГИЭ не разработано. Экспериментальные данные показали, что для смягчения клинических проявлений и улучшения качества жизни основной задачей является снижение уровня нуклеозидов, которые приводят к опосредованному истощению мтДНК [25]. Были предприняты попытки проведения плазмафереза для удаления избытка тимидина и дезоксиуридина, концентрация которых быстро достигала прежних значений. Плазмаферез не давал положительного эффекта, как и подходы с применением мочегонных препаратов и переливание тромбоцитов [8, 26, 27]. Стойкого снижения

тимидина с явным положительным эффектом в клинической симптоматике удалось добиться при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК) [28]. Тем не менее поздняя диагностика МНГИЭ и проведение ТГСК в далеко зашедшей стадии заболевания приводили к гибели до 50 % больных [29].

В развернутой стадии заболевания выраженная нейросенсорная тугоухость встречается более чем у 60 % больных с МНГИЭ [1]. J. N. Li и соавт. показали, что с помощью кохлеарной имплантации можно достичь удовлетворительных результатов во всем спектре воспринимаемых частот даже при полной потере слуха. Полученные ими результаты позволяют рекомендовать проведение кохлеарной имплантации больным с МНГИЭ на любой стадии заболевания [30].

Выводы

В дебюте заболевания с изолированной кахексией, псевдообструкцией ЖКТ, офтальмоплегией, полинейропатией, нейросенсорной тугоухостью, энцефалопатией можно заподозрить МНГИЭ при использовании комплексной диагностики (включая и/или ЭНМГ, МРТ головного мозга, аудиометрию, рентгенографию кишечника с контрастом). При установлении сочетания поражения нервной и пищеварительной систем необходимо определять уровень плазменного тимидина и дезоксиуридина и/или активности тимидинфосфорилазы с последующей ДНК-диагностикой для верификации МНГИЭ. Раннее выявление больных с МНГИЭ позволит своевременно провести ТГСК и остановить прогрессирование заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Hirano M., Silvestri G., Blake D.M. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994;44:721–7.
- Papadimitriou A., Comi G.P., Hadjigeorgiou G.M. et al. Partial depletion and multiple deletions of muscle mtDNA in familial MNGIE syndrome. *Neurology* 1998;51:1086–92.
- El-Hattab A.W., Scaglia F. Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. *Neurotherapeutics* 2013;10(2):186–98.
- Hirano M., Nishigaki Y., Marti R. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE): A Disease of Two Genomes. *The Neurologist* 2004;10:8–17.
- Hirano M., Garcia-de-Yébenes J., Jones A. C. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome maps to chromosome 22q13.32-qter. *Am J Hum Genet* 1998;63:526–33.
- Brown N.S., Bicknell R. Thymidine phosphorylase, 2-deoxy-D-ribose and angiogenesis. *Biochem J* 1998;334(Pt 1):1–8.
- Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999;283:689–92.
- Spinazzola A., Marti R., Nishino I. et al. Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J Biol Chem* 2002;277:4128–33.
- Marti R., Spinazzola A., Tadesse S. et al. Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays. *Clin Chem* 2004;50(1):120–4.
- Van Goethem G., Schwartz M., Löfgren A. et al. Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2003;11(7):547–9.
- Shaibani A., Shchelochkov O.A., Zhang S. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy due to mutations in RRM2B. *Arch Neurol* 2009;66:1028–32.
- Marti R., Nishigaki Y., Hirano M. Elevated plasma deoxyuridine in patients with thymidine phosphorylase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:14–18.
- Okamura K., Santa T., Nagae K. et al. Congenital oculoskeletal myopathy with abnormal muscle and liver mitochondria. *J Neurol Sci* 1976;27:79–91.
- Libermimi L., Lupis C., Mastrangelo M. et al. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: novel pathogenic

- mutations in thymidine phosphorylase gene in two Italian brothers. *Neuropediatrics* 2012;43:201–18.
15. Garone C., Tadesse S., Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 2011;134 (Pt 11):3326–32.
16. Teitelbaum J., Berde C., Nurko S. et al. Diagnosis and management of MNGIE syndrome in children: case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(3):377–83.
17. Bedlack R.S., Tuan V.U., Hammans S. et al. MNGIE neuropathy: five case mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2004;29:364–8.
18. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):6–20. [Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular disease j* 2014;(1):6–20. (In Russ.)].
19. Millar W.S., Lignelli A., Hirano M. MRI of Five Patients with Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *AJR* 2004;182:1537–41.
20. Nishino I., Spinazzola A., Papadimitriou A. et al. MNGIE: An autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000;47:792–800.
21. Van der Knaap M.S., Valk J. Magnetic resonance of myelin, myelination, and myelin disorders, 2nd ed. Berlin: Springer, 1995. P. 350–361.
22. <http://neuromuscular.wustl.edu/mitosyn.html#ks>.
23. Barrientos A., Casademont J., Genis D. et al. Sporadic heteroplasmic single 5.5 kb mitochondrial DNA deletion associated with cerebellar ataxia, hypogonadotropic hypogonadism, choroidal dystrophy, and mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Hum Mutat* 1997;10:212–6.
24. Kalkan I.H., Tayfur O., Oztaş E. et al. A novel finding in MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy): hypergonadotropic hypogonadism. *Hormones (Athens)* 2012;11(3):377–9.
25. Pontarin G., Gallinaro L., Ferraro P. et al. Origins of mitochondrial thymidine triphosphate: Dynamic relations to cytosolic pools. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12159–64.
26. Rahman S., Hanna M.G. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(9):943–53.
27. Lara M.C., Weiss B., Illa I. et al. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology* 2006;67(8):1461–3.
28. Peedikayil M.C., Kagevi E.I., Abufarhaneh E. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy treated with stem cell transplantation: A case report and review of literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015; Jan 6.
29. Filosto M., Scarpelli M., Tonin P. et al. Course and management of allogeneic stem cell transplantation in patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *J Neurol* 2012;259(12):2699–706.
30. Li J.N., Han D.Y., Ji F. et al. Successful cochlear implantation in a patient with MNGIE syndrome. *Acta Otolaryngol* 2011;131(9):1012–6.

Изучение нервно-мышечной патологии в России. История и перспективы

М.О. Ковальчук¹, С.С. Никитин²

¹Отделение нервно-мышечных болезней Университетского медицинского центра Утрехта;
Heidelberglaan 1003584 CX Utrecht, The Netherlands;

²НИИ общей патологии и патофизиологии; Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Контакты: Мария Олеговна Ковальчук tafkov@mail.ru

Research of neuromuscular pathology in Russia. Background and perspectives

M.O. Kovalchuk¹, S.S. Nikitin²

¹ Department of Neuromuscular Diseases, University Medical Center Utrecht;
Heidelberglaan 1003584 CX Utrecht, The Netherlands;

² Research Institute of General Pathology and Pathological Physiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Введение

Изучение нервно-мышечных болезней (НМБ) в России было инициировано Владимиром Карловичем Ротом и датируется 2-й половиной XIX в. В ходе развития медицинской науки стала очевидной важность изучения генетики в контексте всей нервно-мышечной патологии и миологии в частности. После бурного расцвета в 1920-е годы генетика в СССР на долгое время попала под запрет как «буржуазная научная дисциплина», исследования в области генетики НМБ были существенно ограничены. Последствия запрета генетики в СССР оказались катастрофическими даже после того, как были сняты все преграды для развития этой дисциплины: независимо от создания специализированных центров и активного международного сотрудничества отставание в области НМБ актуально по сей день.

Зарождение нервно-мышечной области науки и запрет генетики

Основы исследований по нервно-мышечной патологии в России заложены К.В. Ротом во 2-й половине XIX в. [1]. Первым в России им была составлена классификация НМБ и установлен порядок патологоанатомических и гистологических исследований НМБ (1876). Основные труды К.В. Рота посвящены наследственным миопатиям и прогрессирующим мышечным атрофиям, одним из первых в мире он описал миопатию с дистальным дебютом. Тем не менее миология не выделялась как изолированная область исследований и рассматривалась в рамках общей нервно-мышечной патологии.

С началом XX в. становится очевидной важность генетических исследований для развития нервно-мышечной проблематики. Первоначальные широкомасштабные исследования в области генетики в 1920-

годы в Советском Союзе на короткое время открыли возможности для прогресса в генетике болезней человека и нервных болезней в частности. Основоположником генетических исследований человека в России является Николай Константинович Кольцов (1872–1940), организовавший в 20-е годы XX в. первую в мире генетическую консультацию. Круг интересов научной группы, работающей под его руководством охватывал самые разные области генетики, а открытия, сделанные впоследствии его учениками, внесли существенный вклад в мировую науку. Параллельно с Н.К. Кольцовым генетическая тематика активно развивалась под руководством других крупных ученых: в 1924 г. В.Ф. Зеленин основал Клинический институт функциональной диагностики и экспериментальной терапии, переформированный в конце 1928 г. проф. Г.С. Левитом в кабинет наследственности и конституции человека при Медико-биологическом институте и расширенный в 1930 г. до генетического отделения; в 1920-е годы С.Н. Давиденковым была организована медико-генетическая консультация в Москве, а в 1934 г. – в Ленинграде.

Сергей Николаевич Давиденков (1880–1961) признан в мире одним из основоположников медицинской генетики. Он впервые выразил идею о необходимости «правильно отделять индивидуальные вариации в действии одного и того же наследственного фактора от вариации самих наследственных факторов». Будучи клиницистом и ученым, он обосновал генетическую гетерогенность болезней и доказал неоднородность многих нозологических форм, разработал основы теории полигенных, мультифакториальных заболеваний и ввел понятие «нейрогенетика», используемое сегодня во всем мире. В 1925 г. С.Н. Давиденков выдвинул гипотезу, согласно которой рациональная классификация

наследственных заболеваний должна представлять собой «каталог генов, а не фенотипических отличий». Предсказанный им каталог генов был создан позднее, в 1966 г. В. МакКьюстиком. Предвидение С.Н. Давиденкова послужило основой дальнейших генетических исследований по картированию хромосом. Лишь в 1970-х годах генетики приступили к систематизации генов, увенчавшейся созданием программы молекулярной расшифровки генома человека.

Несмотря на большие успехи, достигнутые в области генетики в Советском Союзе, в связи с политизацией науки ее бурное развитие было приостановлено начиная с конца 30-х годов прошлого столетия на последующие 35 лет, а медицинская генетика как дисциплина была исключена из образовательного процесса. Следствием запрета генетики стало резкое ограничение изучения нервно-мышечной патологии и миологии в частности. Лишь в 1964 г. после издания книги «Введение в медицинскую генетику» легендарного ученого Владимира Павловича Эфроимсона [2] в Советском Союзе началось постепенное возрождение генетики как науки. Последствия длительного запрета на изучение генетики и гонений на ученых не удалось преодолеть даже путем создания многочисленных центров по нервно-мышечной патологии и развития международного сотрудничества. Малочисленность преподавательских кадров, отсутствие достаточного внимания к данной проблеме со стороны государства, географическая разобщенность региональных центров представляют серьезные трудности для осуществления унифицированного подхода в диагностике, лечении и ведении учета нервно-мышечных больных.

Развитие нервно-мышечного направления в Санкт-Петербурге и Москве

В 90-х годах XX в. появление в разных регионах России ассоциаций, направленных на сотрудничество врачей и пациентов, послужило импульсом для роста интереса и развития нервно-мышечного направления. Помимо активной социальной помощи данные организации внесли существенный вклад в развитие специализированных нервно-мышечных центров. Важным этапом в изучении НМБ стало создание в 1989 г. медико-генетической лаборатории на базе Института генетики (ныне Медико-генетический научный центр, МГНЦ). С тех пор в лаборатории ведется активное изучение молекулярных основ наследственной нервно-мышечной патологии человека, а ФГБНУ МГНЦ является одним из ведущих в стране центром по объему (более 250 нозологических наследственных болезней человека) и качеству проводимой диагностики наследственных болезней.

В 1992 г. в Санкт-Петербурге с целью объединения и координации усилий общественных организаций, представляющих интересы детей-инвалидов и их семей, оказывающих им помощь и поддержку, 13 роди-

тельских объединений основали неправительственную некоммерческую городскую ассоциацию общественных объединений родителей детей-инвалидов – ГАООРДИ [3]. Ассоциация начала создавать разные модели социальной поддержки детей с ограниченными возможностями и их семей, а наиболее успешные из них стала осуществлять при поддержке международных благотворительных фондов и органов государственной власти. Особенно активно проводится работа в области НМБ. Научно-практическое сотрудничество ГАООРДИ осуществляется на протяжении многих лет с коллегами из разных стран Европы (TREAT-NMD) – Франции (Французская миологическая ассоциация против миопатий – Association Francaise contre les myopathies, AFM), Великобритании (Оксфордский университет), Германии (Университет Майнц и клиника Шарите, Берлин), Финляндии (Хельсинкский университет), Японии (Институт неврологии и психиатрии), Израиля (Тель-Авивский университет) и США (Гарвардский университет).

Помимо ГАООРДИ в Санкт-Петербурге существуют центры, которые проводят исследования нервно-мышечной патологии и объединяют специалистов разного профиля. В структуру этих центров входят учреждения и сотрудники федеральных и муниципальных структур, специализирующиеся как на детской, так и на взрослой нервно-мышечной патологии. Молекулярно-генетическую, включая пренатальную, диагностику в Санкт-Петербурге проводят при ряде мышечных дистрофий, спинальных мышечных атрофий, каналопатий в ФГБНУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» в лаборатории пренатальной диагностики. Сотрудниками этой же лаборатории ведется международный регистр по НМБ, а также научные исследования, в частности по генной терапии. В структуру специализированных нервно-мышечных подразделений Санкт-Петербурга входят также Диагностический центр (медико-генетический), Институт молекулярной биологии и генетики, Научно-исследовательская лаборатория патоморфологии, Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии), неврологические кафедры медицинских вузов Санкт-Петербурга и неврологические отделения городских больниц. С 2008 г. в Санкт-Петербурге под эгидой Французской ассоциации миопатии (AFM) проводится программа развития помощи пациентам с НМБ.

В 1995 г. в Москве Н.А. Герасимовой основана Межрегиональная ассоциация фондов помощи больным нервно-мышечными заболеваниями «Надежда». Ассоциация ставит перед собой задачи установления и развития контактов между врачами, родителями и детьми, страдающими НМБ, а также повышения уровня знаний о характере течения НМБ среди затронутых семей, возможностях симптоматической терапии и эффективности пренатальной диагностики.

По инициативе Н.А. Герасимовой был создан Российский национальный регистр. Медико-реабилитационный центр межрегиональной ассоциации «Надежда» сотрудничает с международными организациями — TREAT-NMD, AFM, Институтом миологии (Франция), Европейским альянсом ассоциаций миопатий (EMDA), занимающимися проблемами диагностики и разработкой новых методов лечения для больных нервно-мышечными заболеваниями.

Благодаря активному участию фонда «Надежда» и ГАООРДИ с 2010 г. в РФ ежегодно проходит «Школа миологии», организованная европейским сообществом TREAT-NMD, Институтом миологии (Франция) и AFM-Téléthon, на которой ведущие зарубежные специалисты выступают с лекциями по клиническим аспектам НМБ, нейрогенетике, патоморфологии. «Школа миологии» позволяет заинтересованной российской аудитории знакомиться с опытом европейских коллег. В рамках данного сотрудничества молодые специалисты неоднократно имели возможность участвовать в Летней школе миологии в Париже (Summer School of Myology) [4], учрежденной в 1997 г. Институтом миологии под руководством Антони Уртизберea.

Региональные организации помощи пациентам с НМБ

Помимо центральной России нервно-мышечная патология активно изучается в других регионах. Так, НМБ — из основных направлений Воронежской межобластной медико-генетической консультации (МГК), которая была основана в 1971 г. в числе первых пяти в Советском Союзе по инициативе проф. Петра Семеновича Бабкина и благодаря содействию академика Л.О. Бадаляна. С 1985 г. МГК имеет статус межобластной структуры, оказывая медико-генетическую помощь населению Центрального Черноземья, с ведением регистра наследственной нервно-мышечной патологии. Начиная с 1980 г. в центре ведется активное изучение болезни Шарко—Мари—Тута, в том числе совместно с другими регионами. Так, начиная с 1997 г. сотрудники ДНК-лаборатории МГНЦ (Москва) изучили ДНК-образцы пробандов с наследственными моторно-сенсорными нейропатиями (НМСН), наблюдавшихся в Воронежской МГК на протяжении 20 лет. Основываясь на обследовании более 100 пробандов, на молекулярно-генетическом уровне удалось верифицировать более 80 % случаев НМСН [5]. Совместная работа МГК Воронежа с отечественными и международными институтами привела к открытию нового локуса СМТ (OMIM606595) [6]. Дальнейшее международное сотрудничество позволило выйти на казуативный ген *СМТ 2F* — *HSP27 (HSPB1)* из семейства белков теплового шока с функцией шаперонов, а также установить миссенс-мутацию S135F; было подтверждено наличие эффекта родоначальника [7].

Молекулярно-генетические исследования в Воронежской МГК проводятся с 2006 г. с использованием

методов полимеразной цепной реакции, анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов для самых частых наследственных НМБ: НМСН типа 1A (dup17p11.2), спинальные мышечные амиотрофии I—III типов (ген *SMN del 7-8Ex*), миопатии Дюшенна/Беккера (*del Ex MDD/MDB*), наличие CAG repeat AR при спинальной бульбарной амиотрофии Кеннеди. С 2010 г. доступны методики рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии мышц, с 2012 г. — проведение биопсии мышц с гистологическим (эозин-гематоксилин и другие рутинные окраски) и иммуногистохимическим исследованием образцов и электронно-микроскопическим анализом.

В Воронеже также создана Ассоциация семей с миопатией Дюшенна. В рамках работы с семьями, страдающими нервно-мышечной патологией, проводится медико-генетическое консультирование, пренатальная ДНК-диагностика, установление генетического статуса плода на ранних сроках беременности.

Другим крупным центром, активно ведущим работу по нервно-мышечной патологии, является Красноярск. Здесь в 2006 г. по инициативе проф. И.П. Артюхова была организована кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии на базе Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Наследственные нервно-мышечные заболевания и фармакогенетика являются приоритетными направлениями работы кафедры. При этом исследования в области генетики нейромышечной патологии человека проводятся совместно с кафедрой внутренних болезней. В 2008 г. при кафедре создана ПЦР-лаборатория для диагностики моногенных и полигенных (мультифакториальных) заболеваний в режиме реального времени, а также выявления новых точечных мутаций с использованием методики точки плавления ДНК. Все сотрудники кафедры имеют подготовку в области медицинской генетики, занимаются лечебно-диагностической и научно-исследовательской работой в области нейрогенетики, включая наследственные нейромышечные заболевания, наследственные нейрокожные синдромы, наследственные нейродегенеративные заболевания, патологию мотонейрона и др. С 2008 г. кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии сотрудничает с Ассоциацией Шарко—Мари—Тута (США), с 2012 г. — с Альянсом туберозного склероза (США).

Развитие нервно-мышечного направления в последние годы

В 2010 г. в Москве создана региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», имеющая своей целью повышение информированности специалистов в области диагностики и лечения НМБ, внедрение международных стандартов диагностики и ведения пациентов с нервно-мышечной патологией; предоставление и по-

пуляризацию новых сведений о НМБ; развитие сотрудничества с российскими и международными организациями. Обществом основан ежеквартальный научно-практический журнал «Нервно-мышечные болезни»; ежегодно проводятся научные конференции, образовательные семинары, лекционные курсы, мастер-классы и другие мероприятия с привлечением ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области нервно-мышечной патологии. Общество сотрудничает как с российскими организациями (МГНЦ, Москва; НЦН, Москва; ГАООРДИ, Санкт-Петербург; МГК, Воронеж; Красноярский ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого и др.), так и с зарубежными (AFM, Institut de myologie, Франция; University medical center Utrecht, Нидерланды; University of Helsinki, Финляндия; Harvard Medical School, США).

Возможность организации и реализации программ по отдельным НМБ на государственном уровне появилась в 2012 г. благодаря созданию Всероссийского общества орфанных болезней. К НМБ, входящим на сегодняшний день в список орфанных болезней, относятся болезнь Помпе, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия, порфирии, синдром MELAS, болезнь Рефсума (НМСН IV типа).

Список центров, специализирующихся на нервно-мышечной патологии, безусловно, не исчерпывается перечисленными выше учреждениями, что свидетельствует об активности и ответственности специалистов, осознающих важность обсуждаемой проблемы и необходимость расширения исследований и оказания помощи пациентам.

Заключение

Несмотря на появление специализированных нервно-мышечных центров в различных регионах Российской Федерации, внедрение новых диагностических методик в отдельных учреждениях, создание пациентских

организаций, международное сотрудничество, на сегодняшний день функционирование организаций, специализирующихся на нервно-мышечных патологиях, остается во многом неполноценным и неэффективным как в масштабах страны, так и в отдельных учреждениях. Данная ситуация отчасти является следствием особенностей советской образовательной системы, в первую очередь это длительный запрет генетики и, как следствие, отставание уровня исследований и изученности НМБ, уровня образования специалистов в области НМБ. Другими причинами являются: а) критический недостаток квалифицированных педагогических кадров в области НМБ; б) отсутствие современной базовой медицинской подготовки в области НМБ в рамках государственной образовательной системы, в первую очередь врачей разных специальностей – неврологов, генетиков, патологоанатомов, кардиологов, реабилитологов и других, а также среднего медицинского персонала, психологов и других смежных специалистов; в) отсутствие систематизированного, мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов с НМБ на уровне государственных медицинских учреждений, в том числе хосписов [8]; г) недостаточное понимание социальной значимости проблем НМБ и финансовой поддержки со стороны государственных структур [8], недостаточная поддержка программ (в том числе, благотворительных и фармацевтических) в сфере НМБ, направленных на улучшение тактики ведения (выявления, диагностики, лечения) и качества жизни пациентов с НМБ; д) недостаточная кооперация разных медицинских служб как внутри одного специализированного учреждения, так и между разными центрами, занимающимися вопросами НМБ. Без решения каждой из этих проблем полноценное развитие отечественной науки в области НМБ и достижение международного статуса невозможно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руденко Д.И., Казаков В.М., Стучевская Т.Р. Владимир Карлович Рот (1848–1916). Нервно-мышечные болезни 2013;(1):62–8. [Rudenko D.I., Kazakov V.M., Stuchevskaya T.R. Vladimir Karlovich Rot (1848–1916). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2013;(1):62–8. (In Russ.)].
2. Кешман Е. Памяти Владимира Павловича Эфроимсона. Нервно-мышечные болезни 2014;(1):73–80. [Keshman E. In memory of Vladimir P. Efroimson. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2014;(1):73–80. In Russ.)].
3. <http://gaoordi.ru/>.
4. Ковальчук М.О. Летняя школа миологии в Париже. Нервно-мышечные болезни 2012;(2):72–5. [Kovalchuk M.O. Paris Summer School of Myology. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2012;(2):72–5. (In Russ.)].
5. Mersijanov I.V., Ismailov S.M., Polyakov A.V. et al. Screening for mutation in the PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot–Marie–Tooth neuropathy patients. Human Mutation 2000;15(4):340–7.
6. Ismailov S.V., Fedotov V.P., Dadali E.L. et al. A new locus for autosomal dominant Charcot–Marie–Tooth disease type 2 (CMT 2F) maps to chromosome 7q11–q21. Eur J Hum Genet 2001;9(8):646–50.
7. Evgrafov O.V., Mersijanov I.V., Irobi J. et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot–Marie–Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. Nat Genet 2004;36(6):602–6.
8. Захарова М.Н., Авдюнина И.А., Лысогорская Е.В. и др. Рекомендации по оказанию паллиативной помощи при боковом амиотрофическом склерозе. Нервно-мышечные болезни 2014;(4):4–11. [Zakharova M.N., Avdyunina I.A., Lysogorskaya E.V. et al. Palliative health care for amyotrophic lateral sclerosis patients. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2014;(4):4–11. (In Russ.)].

Свобода движения Жизнь без боли Уверенность в результате



Цервикальная дистония
 (спастическая кривошея)



Фокальная спастичность запястья
 и кисти у взрослых пациентов,
 перенесших инсульт



Фокальная спастичность, ассоциированная
 с динамической деформацией стопы
 по типу «конская стопа» вследствие
 спастичности у пациентов 2 лет и старше
 с детским церебральным параличом



Облегчение симптомов мигрени,
 отвечающей критериям хронической
 мигрени (головные боли присутствуют
 15 дней в месяц или более, из них не менее
 8 дней – мигрень), при неадекватном
 ответе на применение профилактических
 противомигренозных препаратов или их
 непереносимости



Дисфункция мочевого пузыря
 недержание мочи у пациентов
 с нейрогенной гиперактивностью
 детрузора (нейрогенный мочевой
 пузырь) в результате хронического
 субцервикального повреждения спинного
 мозга или рассеянного склероза



Идиопатическая гиперактивность мочевого
 пузыря с недержанием мочи, императивными
 позывами к мочеиспусканию
 и частым мочеиспусканием у взрослых
 в случае недостаточной эффективности
 или непереносимости антихолинергической
 терапии

1994
 Гемифациальный
 спазм

1994
 Блефароспазм

1994
 Цервикальная
 дистония

1999
 ДЦП

2009
 Постинсультная
 спастичность

2012
 Хроническая
 мигрень

2012
 Нейрогенная
 гиперактивность
 детрузора

2013
 Идиопатическая
 гиперактивность
 мочевого пузыря



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для 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 полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания.

Таблетки: внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 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.takeda.com.ru