

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.



Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., невролог, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «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»; аспирант отделения нервно-мышечных болезней Университетского медицинского центра Умрехта (University medical center Utrecht) (Нидерланды)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артемченко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» (Москва, Россия)

Бойко Алексей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», невролог, врач высшей категории, президент Российского комитета исследователей рассеянного склероза, координатор медицинских консультативных советов Всемирного, Всероссийского и Московского обществ больных рассеянным склерозом (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

3 ^{ТОМ 5}
'15

Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, ответственному секретарю,
e-mail: info@neuromuscular.ru

Заведующая редакцией
А.Г. Шерай

Корректор В.А. Наумкина

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 (999) 929-96-19,
alla@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Нервно-мышечные болезни.
2015. Том 5. № 3. 1–82.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
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, председатель правления «Всероссийского общества редких (орфанных) заболеваний» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», вице-президент Европейской федерации неврологических обществ, президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, национальный координатор Европейской программы по болезни Гентингтона (Euro-HD Network), главный редактор журнала «Нервные болезни», главный редактор журнала «Нервы» (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 вертеброневрологии и мануальной медицины (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (Москва, Россия)

Лалин 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 клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА России, невролог Центральной детской клинической больницы ФМБА России, врач высшей категории (Москва, Россия)

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» и кафедры неврологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Минздрава России, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта ДЗ ОАО РЖД, 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, заведующая лабораторией клинической патологии мотонейрона НИИ общей патологии и патофизиологии, врач высшей категории (Москва, Россия)

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

Поляков Александр Владимирович, д. б. н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики, заместитель директора 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 государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Санадзе Александр Георгиевич, д.м.н., профессор, невролог, руководитель московского миастенического центра (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 (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)

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 Антони (Andoni Urtizberea), педиатр, специалист по реабилитации и физической терапии, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Hendaue, 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 Hendaue), руководитель и учредитель Парижской летней миологической школы (Франция)

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



иммуноглобулин человека
нормальный 100 мг/мл

- Высокая концентрация препарата Гамунекс®-С позволяет в 2 раза снизить нагрузку объемом по сравнению с 5% внутривенными иммуноглобулинами ²
- Гамунекс®-С обладает оптимальными свойствами, что позволяет повысить безопасность терапии у пациентов с сопутствующими заболеваниями ^{2,3}
- Гамунекс®-С значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичными иммунодефицитами (частота подтвержденных инфекций в год: 0,18).⁴ У пациентов, не получающих внутривенные иммуноглобулины, частота серьезных инфекций в год ≥ 4 ⁷
- Гамунекс®-С обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его длительное сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. У 94% пациентов сохранялся уровень тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ к 23-му дню ^{5 *}
- Гамунекс®-С обеспечивает выраженный и длительный клинический эффект при терапии хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии ⁶

Краткая инструкция по препарату Гамунекс®-С

(Иммуноглобулин человека нормальный, очищенный хроматографически)

Лекарственная форма и состав: раствор для инфузий, 10%

В 1 мл содержится: иммуноглобулин человека нормальный (100 мг), глицин (15 мг), вода для инъекций (до 1 мл).

Показания к применению:

- Первичный гуморальный иммунодефицит (врожденная агаммаглобулинемия, общий вариабельный иммунодефицит, иммунодефицит с гиперпродукцией Ig M, связанный с X-хромосомой, синдром Вискотта - Олдрича, и тяжелые комбинированные иммунодефициты);
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП);
- Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП)

Противопоказания: Анафилактические или тяжелые системные реакции на введение иммуноглобулина человека. Больные с тяжелым селективным дефицитом IgA (сывороточные IgA < 0,05 г/л), при наличии антител к иммуноглобулину А, могут получать Гамунекс®-С с исключительными мерами предосторожности в виду риска развития немедленной реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию.

Схема применения и дозировки: рекомендуется вводить Гамунекс®-С вначале со скоростью 0,01 мл/кг/мин в течение первых 30 мин. При хорошей переносимости скорость может быть постепенно увеличена максимально до 0,08 мл/кг/мин. При возникновении нежелательных явлений, скорость может быть уменьшена или инфузию прерывают до исчезновения симптомов с последующим возобновлением со скоростью, оптимальной для больного.

Больным с повышенным риском развития почечной дисфункции может быть рекомендовано снижение количества вводимого препарата в единицу времени менее чем 0,08 мл/кг/мин. Содержимое флаконов может быть соединено в асептических условиях в стерильные пакеты и использовано в пределах 8 ч после объединения.

При первичных гуморальных иммунодефицитах разовая доза 300 - 600 мг/кг. Дозы должны быть индивидуализированы с учетом интервалов между инфузиями (3 или 4 недели).

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре в суммарной дозе 2 г/кг, разделенной на две дозы по 1 г/кг, вводимых в два последовательных дня или на 5 доз по 0,4 г/кг в течение 5 последовательных дней. Если после введения одной из двух доз по 1 г/кг наблюдается адекватное увеличение тромбоцитов к 24 ч, вторую дозу можно не вводить. Применение единовременной дозы 1 г/кг не рекомендуется обеспокоенным больным.

При хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии начальная суммарная доза 2 г/кг, которая вводится в 2 или 4 последовательных дня. Поддерживающая суммарная доза препарата составляет 1 г/кг, которая вводится одномоментно или в течение 2-х последовательных дней по 0,5 г/кг. Интервал между дозами составляет 3 недели. Продолжительность лечения определяется течением заболевания.

При трансплантации костного мозга клинические испытания Гамунекс®-С не проводились, однако данные, полученные с аналогом этого препарата Гамимун, свидетельствуют о целесообразности применения Гамунекс®-С у взрослых больных при трансплантации костного мозга. Рекомендуемая доза у лиц старше 20 лет составляет 500 мг/кг, вводят за 7 и 2 дня до трансплантации и затем ежедневно в течение 3 мес. При ВИЧ-инфекции у детей клинические испытания Гамунекс®-С у ВИЧ-инфицированных детей не проводились, однако аналог Гамунекс®-С, Гамимун, рекомендован в дозе 400 мг/кг. Препарат вводят с интервалами 28 суток.

Меры предосторожности: Имеются данные о том, что внутривенное введение иммуноглобулина человека может привести к дисфункции почек, острой почечной недостаточности, осмотическому нефрозу и смерти. К пациентам, предрасположенным к острой почечной недостаточности, относятся больные с любой степенью почечной недостаточности в анамнезе, сахарным диабетом, лица старше 65 лет, со сниженным объемом выделения мочи, сепсисом, параротенемией или больные, получающие известные нефротоксические лекарства. У этих больных внутривенные иммуноглобулины должны применяться в минимальных дозах и с минимальной скоростью введения.

Побочное действие: При введении препарата Гамунекс®-С могут развиваться те же реакции, что и после внутримышечного или внутривенного введения других препаратов иммуноглобулина человека: рвота, тошнота, крапивница, беспокойство, приливы, одышка, боли в животе, миалгии, артралгия, головокружение, обморок, озноб, лихорадка, головная боль, очень редко сыпь. Указанные реакции имеют связь со скоростью введения препарата, поэтому следует строго соблюдать рекомендации по его применению. У лиц с заболеваниями почек введение препарата может привести к развитию почечной недостаточности. К редким и очень редким побочным реакциям относятся: бронхоспазм, ринит, дисфункция печени, гипоксемия, отек легких, судороги, тремор, головная боль, гипотензия, гипотензия, пирексия, гемолитическая реакция, положительный прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса), боли в спине и животе, асептический менингит, анафилактические реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Гамунекс®-С не совместим с соевыми растворами. При необходимости может быть разведен 5% водным раствором сахарозы. Не проводилось определение совместимости или взаимодействия Гамунекс®-С с другими лекарствами. Рекомендуется вводить Гамунекс®-С, используя самостоятельную систему, не смешивая его с другими жидкостями или лекарствами.

Форма выпуска: во флаконах по 10 мл, 25 мл, 50 мл, 100 мл или 200 мл.

Условия хранения/транспортировки: При температуре 2-8°C. Не замораживать.

Срок годности - 36 месяцев. Возможно хранение препарата при температуре до 25°C в течение 6 месяцев в любое время на протяжении 36-месячного срока годности, после чего препарат необходимо немедленно использовать или выбросить.

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению лекарственного препарата, предоставляемой компанией-производителем. Претензии направлять по адресу: ЗАО «Р-Фарм», 123154, г. Москва, ул. Берзарина д.19, корпус 1. Тел.: +7-495-956-79-37, факс: +7-495-956-79-38. E-mail: info@rpharm.ru, safety@rpharm.ru

* - Было разрешено применять кортикостероиды в период с 7-го по 23-й день.

Литература: 1. Государственный реестр лекарственных средств 2015; 2. Gelfand E. W. Differences between IGIV products: Impact on clinical outcome. International Immunopharmacology. 2006; 6(4):592 - 599; 3. Siegel J. Safety considerations in IGIV utilization. International Immunopharmacology 2006; 6 (4): 523-7; 4. Roifman C.M., Schroeder H., Berger M., et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-C, 10% replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. International Immunopharmacology 2003; 13:1325-1333; 5. Bussell J.B., Eldor A., Kelton J.G., et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb. Haemost. 2004;91:771-778; 6. Hughes R.A.C., Donofrio P., Bril V., et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate/chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized Placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2008; 7: 136-44; 7. FDA. Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of IGIV as replacement therapy for humoral PID. Guidance for Industry. 2008.



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

GRIFOLS

ЗАО «Р-Фарм», 123154, Москва,
ул. Берзарина д.19, корпус 1.
тел: +7-495-956-79-37
факс: +7-495-956-79-38

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.



In 2011, the journal "Neuromuscular Diseases" was included in the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with Research Electronic Library, Ulrich's Periodical Directori,

ResearchBible, AcademicKeys, iNeicon, VINITI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RGB (The Russian State Library), CrossRef, OCLC (Worldcat); its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).



www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist; Chairman of the Regional Public Organization «Association of Neuromuscular Disorders Specialists» (Moscow, Russian Federation)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Suponeva Natalia A., MD, PhD, Neurologist; Head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology; Member of the Board and Academic Secretary, Regional Public Organization «Association of Neuromuscular Disorders Specialists» (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., MD, Neurologist; Member of the Board, Regional Public Organization «Association of Neuromuscular Disorders Specialists»; PhD student, Department of Neuromuscular disorders, University medical center Utrecht (Netherlands)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist; Highest-Grade Physician; Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation)

Boiko Aleksey N., MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and medical genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; neurologist; head of the Russian committee of Multiple Sclerosis researchers; coordinator of medical consultative boards of world, Russian and Moscow's societies of patients with multiple sclerosis (Moscow, Russian Federation)

FOUNDED IN 2011

3^{Vol. 5}
'15

Editorial office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478. Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the Executive Editor:
or e-mail: info@neuromuscular.ru

Managing Editor A.G. Shegay
Proofreader V.A. Naumkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Barycheva, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (PII No. ΦС77-44264
dated 17 March 2011).

If materials are reprinted in whole or in part,
reference must necessarily be made to

the "Nervno-Myshechnye Bolezni".
The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.
The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni. 2015.
Volume 11. No 3. 1–82

© PH "ABV-Press", 2015

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Tver
Printing Factory

7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

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 of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical Center of Medical Genetics, Russian Academy of Sciences; Chairwoman of the Board, Russian Society of Rare (orphan) Diseases (Moscow, Russian Federation)

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

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist; Full Member of 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, leading researcher of the board of psychoneurology and psychosomatic pathology, Research center of children's health (Moscow, Russian Federation)

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

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Higher-Category Physician, Department of clinical physiology and functional diagnostics, Institute of advanced training FMBA of Russia (Moscow, Russian Federation) Neurologist, Central children's clinical hospital FMBA (Moscow, Russian Federation)

Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head of B.M. Gekht Neurological Center; Head of the Unit of Rehabilitation, N.A. Semashko Central Clinical Hospital №2; Principal Neurologist of the Healthcare Department, OAO «RZhD», Deputy Chairwoman, Task Force on Peripheral Nervous System Diseases and Pain, Ministry of Health of Russia; Higher-Category Physician (Moscow, Russian Federation)

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

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

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist; Head of the Neurocenter, City Hospital №2; Coordinator of International Relations, Department of Neurology and Neurosurgery, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Sanadze Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head of Moscow's Myasthenia Center (Moscow, Russian Federation)

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

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist; Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Coordinating Director, International Diabetes Program; Leading Researcher, Head of the 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; Head of the Research Laboratory of General Pathology, Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Deputy Editor-in-Chief of the journal «Kliniko-Laboratornyi Konsilium» (Clinical Laboratory Concilium); Russian Healthcare Agency (Moscow, Russian Federation)

Shnaider Natalia A., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; Head of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics, and Brain Research, University Clinic, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital №51, 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, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Neurologist; Member of World Muscle Society (London, UK), United Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Society (Lexington, USA), Gaetano Conte Neuromuscular Diseases Society (Naples, Italy), Merion Society for the History of Neuromuscular Diseases (London, UK), Research Group for the History of Neurosciences, World Federation of Neurology, New York Academy of Sciences; Honorary Member, Duchenne Institute, Poitiers University (France)

Levin Oleg S., MD, PhD, Professor, Neurologist; Head of the Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Member of the Executive Committee, Movement Disorders Society-European Section, Russian Society of Neurologists, National Parkinson's Disease and Movement Disorder Society; Researcher, Center of Extrapyrmidal Diseases (Moscow, Russian Federation)

Nikolaev Sergei G., MD, PhD, 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., MD, Higher-Category Traumatic Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, Russian Federation)

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

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

FOREIGN EDITORS

Hausmanova-Petrusevich I., MD, PhD, Professor, Neurologist (Poland)

McComas A., MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, 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; H pital de la Salp tri re (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

D.G. Warnock, M. Mauer

К вопросу о значимости дозировки препаратов в ферментозаместительной терапии при болезни Фабри 10

F. Weidemann, J. Krämer, T. Duning, M. Lenders, S. Canaan-Kühl, A. Krebs, H.G. González, C. Sommer, N. Üçeyler, M. Niemann, S. Störk, M. Schelleckes, S. Reiermann, J. Stypmann, S.-M. Brand, C. Wanner, E. Brand

Опыт ведения пациентов с болезнью Фабри после изменения дозы или смены препарата в процессе проведения ферментозаместительной терапии 15

Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Г.Р. Табеева, В.В. Осипова, А.Р. Артеменко, С.В. Тарасова, Ю.Э. Азимова, З. Кацарава

Практические вопросы ведения пациентов с хронической мигренью. Рекомендации российских экспертов. 31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.И. Порошниченко, А.О. Буришинов

Динамика электрофизиологических параметров дистальной симметричной полинейропатии при беременности у женщин с сахарным диабетом 1-го типа 37

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали, И.В. Угаров, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков

Сравнительный анализ особенностей фенотипов двух распространенных генетических вариантов поясно-конечностной мышечной дистрофии 42

Н.И. Щербакова, Н.А. Супонева, В.В. Шведков, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, В.А. Рудниченко, О.И. Галкина

Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис 50

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

С.А. Курбатов, С.С. Никитин, Е.Ю. Захарова

Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом поясно-конечностной миодистрофии 62

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Материалы конференции «Дифференциальный диагноз в клинике нервно-мышечных болезней», 28–29 марта 2014 г. 69

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>D.G. Warnock, M. Mauer</i> Fabry Disease: Dose Matters	10
<i>F. Weidemann, J. Krämer, T. Duning, M. Lenders, S. Canaan-Kühl, A. Krebs, H.G. González, C. Sommer, N. Üçeyler, M. Niemann, S. Störk, M. Schelleckes, S. Reiermann, J. Stypmann, S.-M. Brand, C. Wanner, E. Brand</i> Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch.	15
<i>N.V. Latysheva, E.G. Filatova, G.R. Tabeeva, V.V. Osipova, A.R. Artemenko, S.V. Tarasova, Y.E. Azimova, Z. Katsarava</i> Practical issues of management of patients with chronic migraine. Recommendations from Russian experts.	31

ORIGINAL REPORTS

<i>A.I. Poroshnichenko, A.O. Burshinov</i> Dynamics of electrophysiological parameters of distal symmetric polyneuropathy in the course of pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus.	37
<i>I.V. Sharkova, E.L. Dadali, I.V. Ugarov, O.P. Ryzhkova, A.V. Polyakov</i> Comparative analysis of phenotypes features in two common genetic variants of limb-girdle muscular dystrophy	42
<i>N.I. Shcherbakova, N.A. Suponeva, V.V. Shvedkov, A.A. Shabalina, M.V. Kostyeva, V.A. Rudnichenko, O.I. Galkina</i> Positive experience of the usage of Rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia	50

CLINICAL DISCUSSION

<i>S.A. Kurbatov, S.S. Nikitin, E. Yu. Zakharova</i> Late-onset Pompe disease with phenotype of the limb-girdle muscular dystrophy	62
--	----

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

Proceedings of the Conference on Differential Diagnosis in the Clinical Presentation of Neuromuscular Diseases, 28–29 March 2014	69
---	----

К вопросу о значимости дозировки препаратов в ферментозаместительной терапии при болезни Фабри*

D.G. Warnock¹, M. Mauer²

¹ Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama;

² Departments of Pediatrics and Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Реферативный перевод: С.С. Никитин

Болезнь Фабри (БФ) — X-сцепленное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем лизосомальную гидролазу α-галактозидазу А, при котором происходит прогрессирующее накопление в лизосомах глоботриаозилцерамида и связанных гликофинголипидов. У пациентов мужского пола с классическим фенотипом болезни заболевание клинически манифестирует в детском или подростковом возрасте и характеризуется несколькими симптомами, в том числе нарушением почечной функции, цереброваскулярными осложнениями, сердечной недостаточностью и в конечном счете преждевременной смертью.

Ключевые слова: болезнь Фабри, болезни накопления, лизомальные болезни, X-сцепленная лизосомальная болезнь, глоботриаозилцерамид, гликофинголипиды, кардиомиопатия, почечная недостаточность, микроальбуминемия, ферментозаместительная терапия, агалсидаза α, Реплагал, агалсидаза β, Фабразим, нейропатическая боль, магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием, инсульт, транзиторная ишемическая атака

Болезнь Фабри (БФ) обусловлена мутациями в гене, кодирующем лизосомальную гидролазу альфа-галактозидазу А, с прогрессирующим накоплением в лизосомах глоботриаозилцерамида и связанных гликофинголипидов [1].

Существенной особенностью БФ является нефропатия. Протеинурия предвещает и способствует прогрессирующему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое со временем приводит к терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов на 3–5-й декаде жизни [2]. Нефропатия при БФ у женщин, как правило, протекает в менее тяжелой форме. Следует отметить, что у гетерозиготных пациенток с прогрессирующим поражением почек терминальной стадии почечной недостаточности, также как и у гемизиготных мужчин, наступает в одном и том же, среднем, возрасте [3].

Сегодня общепризнанным лечением БФ является ферментозаместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной альфа-галактозидазой, включая агалсидазу альфа (Реплагал, Replagal, Shire Pharmaceuticals) и агалсидазу бета (Фабразим, Fabrazyme, Genzyme Corporation) [4, 5]. ФЗТ стабилизирует или замедляет прогрессирование нефропатии у пациентов с БФ [6–8], особенно в тех случаях, когда удастся обеспечить контроль за протеинурией на уровне 0,5 г/сут [9]. Лечение заключается во внутривенном введении 1 мг/кг агалсидазы бета 1 раз в 2 нед или 0,2 мг/кг агалсидазы альфа 1 раз в 2 нед. Показано, что за исключением количест-

ва вводимого белка различия между 2 препаратами минимальны [10, 11]. Отмечаются различия в ответе на ФЗТ, при этом 5-кратная разница в доставляемой дозе может влиять на стабилизацию почечной функции, по крайней мере у некоторых пациентов [12, 13]. Непредвиденные сложности на производстве, приведшие к дефициту во всем мире препарата Фабразим (Genzyme) в период с июня 2009 по январь 2012 г., привлекли особое внимание к вопросам, связанным с выбором эффективной дозы ФЗТ при БФ.

F. Weidemann и соавт. описали опыт лечения пациентов в Германии во время перебоев поставок Фабразима, результатом которых стало изменение схемы терапии у многих больных [14]. Были собраны и систематизированы полные данные за период, предшествующий изменению дозы ФЗТ, за период коррекции дозы и за 1 год после изменения дозирования. F. Weidemann и соавт. сообщили, что решение о схеме дозирования во время перебоев в поставках принимали на основании консенсусных клинических критериев, а не по принципу рандомизированного проспективного исследования, что явилось существенным сдерживающим фактором при сравнении групп лечения. Пациенты с более тяжелым поражением были в группе получавших агалсидазу бета, а с более легкой формой — в группе получавших агалсидазу альфа. Из 105 пациентов треть продолжили ФЗТ стандартными дозами (1 мг/кг 1 раз в 2 нед), в то время как остальные пациенты начали получать сниженные дозы

* J Am Soc Nephrol. 2014. Apr; 25(4):653-5.

агалсидазы бета (0,3–0,5 мг/кг 1 раз в 2 нед) или были переведены на лечение агалсидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед.

Состояние пациентов в группе стандартных доз оставалось стабильным, однако в группе применения сниженных доз отмечали усугубление состояния по таким показателям, как усиление приступов боли и оценка тяжести заболевания; в группе со сменой фермента также наблюдали усугубление состояния — усиление приступов боли и хронической боли, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и ухудшение оценки тяжести заболевания. В группе сниженных доз как у мужчин, так и у женщин расчетная СКФ снизилась примерно на 3 мл/мин/1,73 м², при этом аналогичная тенденция отмечалась в группе пациентов с менее тяжелыми поражениями, которые были переведены на лечение другим ферментом ($p = 0,09$), в то время как в группе стандартных доз данный показатель остался без изменений. Соотношение альбумин/креатинин повысилось только в группе смены фермента. При том, что существенных изменений со стороны целевых органов за 1 год наблюдения не зарегистрировано, скорее всего, данный период времени слишком короткий для оценки подобных анализов, тем более что большинство пациентов стабильно получали ФЗТ в адекватных дозах минимум в течение 1 года до перебоев в поставках препарата.

В 2 исследованиях с вовлечением небольшого числа пациентов — 10 [15] и 11 [16] через 12 мес после перевода на лечение агалсидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед не было зарегистрировано нарастания симптомов или увеличения показателей, свидетельствующих о поражениях органов. При этом сравнение с получавшими ФЗТ в полной дозе не проводили. Исследование, выполненное F. Weidemann и соавт. [14], показало различия в исходах в результате снижения терапевтических доз ФЗТ, но авторы предостерегают о риске сделать потенциально неверные выводы на основании результатов со статистически недостаточной достоверностью.

Доза агалсидазы бета (1 мг/кг 1 раз в 2 нед) была одобрена на основании результатов, свидетельствующих о том, что 20 нед лечения взрослых пациентов существенно очистило эндотелиальные клетки от глоботриаозилцерамида (GL-3), накопленного преимущественно в околоканальцевых капиллярах в почках, а также в сердце и коже [4]. Данный эффект сохранялся в течение 11 мес, при том что отмечались и меньшие эффекты в отношении клеток гладкой мускулатуры сосудов и дистальных канальцев и подоцитов. Через 54 мес ФЗТ в такой дозе повторно выполненные анализы биоптатов почек показали, что подоциты лишь частично очистились от GL-3 у 4 и остались без изменения у 2 пациентов [8] (рис. 1). В Европе агалсидаза альфа (Реплагал) в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед была утверждена на основании данных за 6 мес, полученных

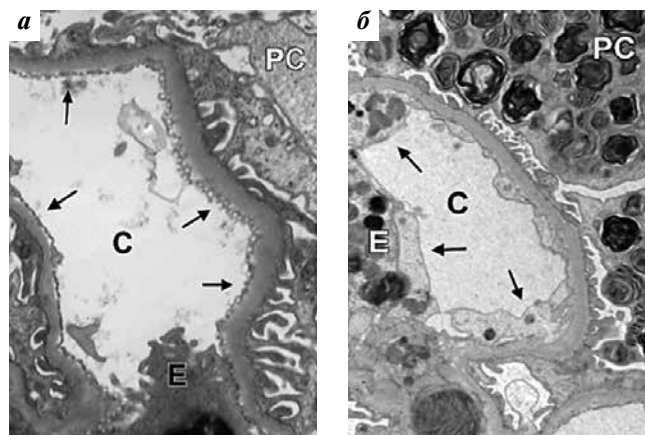


Fig. 1. Difference in the structure of capillary endothelial layer (arrow) in human renal biopsy of healthy (a) persons and patients with Fabry disease (b). Significant reduction in endothelial fenestration in patients with Fabry disease, alteration of podocytes. C — capillaries; E — endothelial cells; RS — podocytes [17]

в рамках плацебоконтролируемых испытаний, а также данных за 18 мес открытого исследования поддерживающей терапии. Первичной конечной точкой исследования ТКТ003 был эффект ФЗТ в отношении сильной изнуряющей боли. В резюме исследования сообщается об улучшении почечной функции и уменьшении боли, снижении массы сердца и содержания GL-3 в клетках почек, сердца и печени (URL: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3917b2_02_fda-backgrounder.pdf).

Следует отметить, что прогрессирующее накопление GL-3 в эндотелиальных клетках клубочков с возрастом у детей с БФ не происходит, при этом накопление GL-3 в подоцитах не только прогрессирует по мере взросления пациента, но также коррелирует с шириной педикул подоцитов, а ширина педикул и отложения GL-3 в подоцитах коррелируют с протеинурией (рис. 2) [17].

Аналогичные изменения отмечаются у пациентов, участвовавших в исследовании во взрослом возрасте, при том что среднее содержание GL-3 в эндотелиаль-

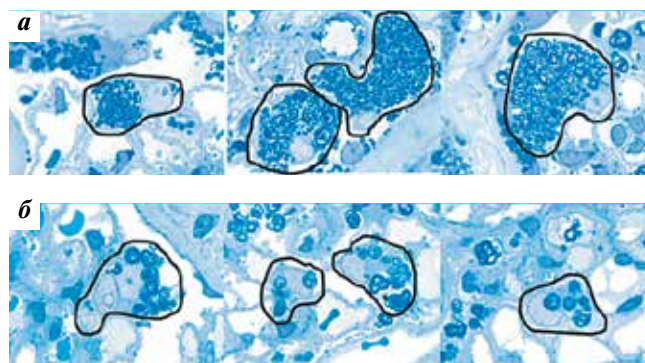


Fig. 2. Reduction in GL-3 deposits in podocytes: a — biopsy before treatment. Multiple close-packed clusters of GL-3 filling cytoplasm of podocytes; b — decrease in GL-3 content on the background of enzyme replacement therapy. Magnification $\times 100$ (Figure taken from Thurberg B. L. et al., 2002).

ных клетках клубочков остается постоянным (B. Najafian и M. Maue, неопубликованные результаты). В недавно опубликованных данных сообщается о сглаживании педикул и отложении GL-3 в подоцитах у молодого японца с БФ с тяжелой нейропатической болью при нормальной почечной функции, но очень низким уровнем протеинурии [18].

Протеинурия у взрослых лиц ранее признавалась в качестве важного фактора риска прогрессирования нефропатии при БФ, особенно при уровне протеинурии 1 г/сут [19, 20]. ФЗТ, по всей видимости, не оказывает благоприятного влияния на выраженную протеинурию у взрослых [7, 21], особенно у мужчин, однако на фоне ФЗТ может отмечаться стабилизация почечной функции, если не удастся обеспечить контроль за протеинурией с помощью блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [9].

По данным недавно выполненных исследований, у пациентов более молодого возраста и пациентов женского пола были описаны эффекты ФЗТ, заключающиеся в снижении протеинурии (в частности, в снижении выделения альбумина у пациентов с относительно слабо выраженным вовлечением в патологический процесс почек или поражением почек с ранним началом, получавших более высокие дозы ФЗТ (1 мг/кг 1 раз в 2 нед). Исследование С. Tøndel и соавт. имеет особое значение, поскольку в его рамках на систематической основе выполнялся анализ биоптатов почек — до ФЗТ и через 5 лет после [22]. Проведение ФЗТ показало уменьшение или даже избавление от отложений GL-3 в подоцитах, связанное с совокупной дозой проводимой ФЗТ, а также уменьшение выделения с мочой альбумина при снижении отложений GL-3 в подоцитах. При более низких дозах ФЗТ ни количество GL-3 в подоцитах, ни альбуминурия не уменьшились. Аналогичным образом женщины с БФ, у которых обнаруживалось снижение протеинурии гломерулярного и тубулярного типа, в течение минимум 1 года получали агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед [23]. Данные исследования подчеркивают важность раннего начала ФЗТ (до появления серьезного необратимого поражения органов) и показывают значимость систематического гистологического анализа для оценки адекватности ответа на ФЗТ, а также роль подоцитов в протеинурии, выступающей в качестве свидетельства прогрессирования нефропатии при БФ. Мы надеемся, что в даль-

нейшем будут валидированы дополнительные биомаркеры, которые станут использоваться при принятии терапевтических решений (например, когда начинать лечение, в какой дозе); однако в настоящий момент серьезного рассмотрения требует необходимость выполнения гистологического исследования для каждого пациента.

Какие уроки мы извлекли за 2,5 года перебоев в поставках агалсидазы бета? Клинические испытания сложно проводить в случае редких заболеваний, таких как БФ, особенно при наличии уже утвержденных вариантов лечения, следствием чего является малое число пациентов, не получавших до этого соответствующего лечения. Таким образом, выполняемые даже не в совершенных условиях исследования, аналогичные представленному F. Weidemann и соавт. [14], которые воспользовались «злополучными» перебоем в поставках обсуждаемого препарата, важны. В условиях, когда пациенты сами выступали в качестве контрольной группы, отмечались значимые последствия снижения доз, даже в тех случаях, когда дозы не были снижены ниже уровня, утвержденного в Европе для агалсидазы альфа. За относительно короткий период последующего наблюдения, описанный F. Weidemann и соавт., в частности, были зарегистрированы изменения в сообщаемых пациентами исходах и почечной функции, но без развития серьезных изменений со стороны «таргетных» органов. Сообщаемые пациентами исходы требуют более систематической оценки, так как являются важными показателями ответа на ФЗТ и другие будущие варианты лечения БФ. В конечном счете могут найтись примеры случаев БФ, в которых одобренные сегодня максимальные дозы ФЗТ могут оказаться субоптимальными ввиду индивидуальных патофизиологических особенностей и/или относительно более поздней стадии болезни. Таким пациентам может потребоваться сугубо индивидуальный подход с коррекцией доз при неадекватном клиническом и тканевом ответах. Кроме того, существует необходимость в изучении новых дополнительных способов лечения пациентов с остаточными рисками, несмотря на текущие стандарты лечения.

В реферате использованы материалы из: Thurberg B.L., Renne H., Colvin R.B. et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple types after enzyme replacement therapy. Kidney International 2002;(62):1933–46.

ЛИТЕРАТУРА

1. Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: The Metabolic Bases of Inherited Disease. Ed. by Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., 8th ed.,

New York: McGraw-Hill, 2001. Pp. 3733–74.

2. Branton M.H., Schiffmann R. Sabnis S.G. et al. Natural history of Fabry renal disease: Influence of alpha-galactosidase A activity

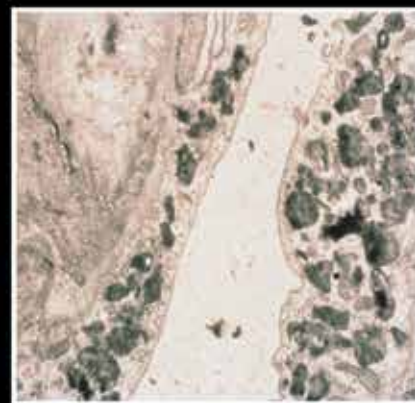
and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore) 2002;81: 122–38.

3. Ortiz A., Oliveira J.P., Waldek S. et al. Fabry Registry: Nephropathy in males and females

- with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1600–7.
4. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group: Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A—replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9–16.
 5. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743–9.
 6. Schiffmann R., Ries M., Timmons M., Flaherty J.T., Brady R.O. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: Safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:345–54.
 7. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S. et al. Fabry Disease Clinical Trial Study Group: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77–86.
 8. Germain D.P., Waldek S., Banikazemi M. et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547–57.
 9. Tahir H., Jackson L.L., Warnock D.G. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2609–17.
 10. Desnick R.J. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: Lessons from two α -galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1167–76.
 11. Linthorst G.E., Hollak C.E., Donker-Koopman W.E. et al. Enzyme therapy for Fabry disease: Neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004;66:589–95.
 12. Schiffmann R., Askari H., Timmons M. et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1576–83.
 13. Fervenza F.C., Torra R., Warnock D.G. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. *Biologics* 2008;2:823–43.
 14. Weidemann F., Krämer J., Duning T. et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol* 2014;25: xx–xx.
 15. Tsuboi K., Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet Med* 2012;14:779–86.
 16. Pisani A., Spinelli L., Visciano B. et al. Effects of switching from agalsidase beta to agalsidase alfa in 10 patients with Anderson-Fabry disease. *JIMD Rep* 2013;9:41–8.
 17. Najafian B., Svarstad E., Bostad L. et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011;79:663–70.
 18. Kanai T., Yamagata T., Ito T. et al. Foot process effacement with normal urinalysis in classic Fabry disease. *JIMD Rep* 2011;1:39–42.
 19. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M. et al. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102–11.
 20. Wanner C., Oliveira J.P., Ortiz A. et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2220–8.
 21. Warnock D.G., Ortiz A., Mauer M. et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1042–9.
 22. Tøndel C., Bostad L., Larsen K.K. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:137–48.
 23. Prabakaran T., Birn H., Bibby B.M. et al. Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease [published online ahead of print November 8, 2013]. *Nephrol Dial Transplant*. doi:10.1093/ndt/gft452J.



Поражение белого вещества на МРТ,
цереброваскулярный инфаркт.
Снимок предоставлен доктором
Edward M. Kaye, MD.



Прогрессирующее накопление субстрата
в эндотелии сосудов ведет к ишемии
и инфаркту.

ЧАСТО ИМЕННО НЕВРОЛОГИ ПЕРВЫМИ ДИАГНОСТИРУЮТ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

*Ранние неврологические симптомы быстро прогрессируют
до инсульта и других жизнеугрожающих состояний*

РАННИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- **Акропарестезия**, проявляющаяся в виде хронической ноющей, колющей и жгучей боли или ощущения дискомфорта в ладонях и ступнях
- Кризы Фабри
- Непереносимость жары и/или холода
- Потеря слуха и звон в ушах
- Другие признаки периферической нейропатии: парестезия, нарушения чувствительности

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Ранние ишемические инсульты
- Тромбозы
- Преходящие нарушения мозгового кровообращения
- Гемипарезы
- Головокружение

Опыт ведения пациентов с болезнью Фабри после изменения дозы или смены препарата в процессе проведения ферментозаместительной терапии*

F. Weidemann¹, J. Krämer¹, T. Duning², M. Lenders³, S. Canaan-Kühl⁴, A. Krebs⁴,
H.G. González⁵, C. Sommer⁵, N. Üçeyler⁵, M. Niemann¹, S. Störk¹,
M. Schelleckes³, S. Reiermann³, J. Stypmann⁶, S.-M. Brand⁷, C. Wanner¹, E. Brand³

¹Department of Medicine, Divisions of Cardiology and Nephrology, Comprehensive Heart Failure Center, Fabry Center for Interdisciplinary Therapy;

²Department of Neurology;

³Internal Medicine D, Department of Nephrology, Hypertension and Rheumatology, Interdisciplinary Fabry Center Muenster,

⁴Department of Medicine, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany;

⁵Department of Neurology, University of Wuerzburg, Wuerzburg, Germany;

⁶Department of Cardiovascular Medicine, Division of Cardiology;

⁷Institute of Sports Medicine, Molecular Genetics of Cardiovascular Disease, University Hospital Muenster, Muenster, Germany

Реферативный перевод: С.С. Никитин

В связи с перебоями в поставках агалсидазы бета в 2009 г. многие пациенты с болезнью Фабри (БФ) были переведены на терапию меньшими дозами этого фермента или на лечение другим ферментом — агалсидазой альфа. В настоящем наблюдательном исследовании проведена оценка изменения состояния «таргетных» органов и симптомов, возникающих вследствие снижения доз или смены препарата на агалсидазу альфа. Под наблюдением находились 105 взрослых пациентов с БФ, получавшие агалсидазу бета (в дозе 1 мг/кг массы тела) в течение 1 года и более, которые были неслучайным образом разделены на тех, кто продолжил лечение по данной схеме (группа обычных доз, $n = 38$), тех, кому доза была снижена до 0,3–0,5 мг/кг (группа сниженных доз, $n = 29$), и тех, которые были переведены на лечение агалсидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг (группа смены фермента), с последующим проспективным наблюдением в течение 1 года. Оценивались клинические события (смерть, инфаркт миокарда, тяжелая аритмия, инсульт, прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности); изменения функции сердца и почек, неврологический статус и симптомы, связанные с БФ (невропатическая боль, гипогидроз, диарея и тяжесть заболевания). В группе обычных доз функциональное состояние органов и симптомы, связанные с БФ, оставались стабильными. В группе сниженных доз отмечено уменьшение рассчитанной скорости клубочковой фильтрации примерно на 3 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,01$), а в группе смены препарата — повышение медианного соотношения альбумин/креатинин со 114 (0–606) мг/г до 216 (0–2062) мг/г ($p = 0,03$). Кроме того, в группах сниженных доз и смены препарата обнаруживалось существенное повышение средних оценок по индексу оценки тяжести Майнц и частоты приступов боли, хронической боли, боли в желудочно-кишечном тракте и диареи. У пациентов, получавших агалсидазу бета в обычных дозах, наблюдали стабильное течение болезни, в то время как снижение доз привело к ухудшению функции почек и усугублению симптомов. Переход на агалсидазу альфа безопасен, однако возможны прогрессирование микроальбуминурии и усиление выраженности симптомов БФ.

Ключевые слова: болезнь Фабри, болезни накопления, лизомальные болезни, X-сцепленная лизосомальная болезнь, глоботриаозилцерамид, GL-3, Gb³, гликофинголипиды, кардиомиопатия, почечная недостаточность, микроальбуминурия, ферментозаместительная терапия, агалсидаза альфа, Реплагал, агалсидаза бета, Фабразим, невропатическая боль, магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием, внутриэпидермальные нервные волокна, плотность нервных волокон, инсульт, транзиторная ишемическая атака

Болезнь Фабри (БФ) — редкая прогрессирующая полисистемная X-сцепленная лизосомальная болезнь, причиной которой является дефицит фермента альфа-галактозидазы А [1], в результате чего происходит накопление глоботриаозилцерамида (GL-3, Gb³) в разных тканях [2]. Заболеваемость и снижение

вероятной продолжительности жизни, как правило, обуславливаются почечной недостаточностью, кардиомиопатией и изменениями в периферической и центральной нервной системе [3]. В Европе для ферментозаместительной терапии (ФЗТ) доступны 2 препарата: агалсидаза альфа (Реплагал, Replagal,

* J Am Soc Nephrol. 2014 Apr; 25(4): 837–849

производитель Shire), вводимая по 0,2 мг/кг массы тела внутривенно 1 раз в 2 нед) и агалсидаза бета (Фабразим, Fabrazyme, производитель Genzyme), назначаемая по 1 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. Рандомизированные контролируемые испытания и клинические исследования показали безопасность и эффективность обоих препаратов для ФЗТ у пациентов с БФ [4–9]. Сегодня во всем мире ФЗТ получают более 4000 больных с этой патологией. Затянувшиеся с июня 2009 г. временные перебои поставок агалсидазы бета привели к необходимости изменения схемы лечения у многих пациентов: снижение дозы агалсидазы бета (до 0,3–0,5 мг/кг 1 раз в 2 нед) или перевод пациента на лечение агалсидазой альфа. Относительно пациентов, переведенных на лечение другим препаратом, доступны крайне ограниченные клинические данные [10–13].

Недавно было выполнено наблюдательное исследование, в рамках которого проанализированы клинические исходы у небольшой группы японских пациентов ($n = 11$) после смены агалсидазы бета на агалсидазу альфа [10]. Долгосрочный результат влияния снижения дозы агалсидазы бета или смены препарата на агалсидазу альфа на прогрессирование заболевания в большой, хорошо охарактеризованной когорте пациентов, все еще плохо изучен. В настоящем исследовании проведены анализ и оценка клинических событий, повреждений «таргетных» органов и симптомов, связанных с заболеванием, оценка клинической стабильности и безопасности снижения дозы ФЗТ (агалсидаза бета, 0,3 или 0,5 мг/кг 1 раз в 2 нед) или смены препарата на агалсидазу альфа (0,2 мг/кг).

Результаты

Пациенты. Представленность обязательных данных общей оценки и оценки по органам и системам у пациентов с БФ была достаточно высокой (рис. 1). Отсутствие сведений в основном касалось данных, относящихся к категории необязательных. При каждом визите пациенты проходили всестороннее обследование, включая анамнез, оценку сердечной и почечной функции, неврологического статуса (табл. 1; см. Краткое описание методов). Результаты

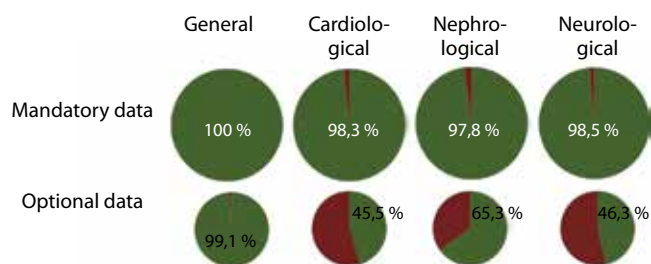


Fig. 1. Overview of data completeness for general FD data and cardiac, renal, and neurologic assessment. The upper row shows the mandatory data and the lower row the optional data (green, data available; red, data not available).

исходного осмотра всех пациентов с БФ, а также при разделении их на 3 группы систематизированы в табл. 2. В исследование были включены 105 пациентов с БФ (40,9 % женщин), средний возраст $45,3 \pm 12,8$ года. На момент начального визита все пациенты получали агалсидазу бета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед в среднем в течение 39 ± 29 мес; 15 % пациентов были на диализе, пересадка почки сделана в 7,6 % случаев, 6,7 % пережили инсульт или транзиторную ишемическую атаку, у 61 % был выявлен фиброз левого желудочка (положительный результат по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием).

Поскольку исследование было наблюдательным, рандомизации пациентов не было. Стратегию долгосрочного лечения при согласии пациента выбирала группа врачей, специализирующихся на БФ. В результате были сформированы неоднородные группы, при этом пациенты с более тяжелыми поражениями вследствие БФ попали в группу стабильных доз агалсидазы бета, а с менее выраженными — в группу агалсидазы альфа. По сравнению с группой обычных доз агалсидазы бета ($n = 38$) в группе смены препарата ($n = 38$) было больше женщин (31,6 и 55,3 % соответственно) и пациенты характеризовались более высокой активностью альфа-галактозидазы А ($0,12 \pm 0,12$ и $0,06 \pm 0,07$ нмоль/мг на мл соответственно), меньшей массой миокарда ($82,8 \pm 26,9$ и $95,7 \pm 35,8$ г/м² соответственно) и реже страдали от хронической нейропатической боли (24 и 40 % соответственно). Пациенты в группе сниженных доз ($n = 29$) находились на ФЗТ дольше (табл. 2), чем пациенты группы обычных доз агалсидазы бета (45 ± 25 и 31 ± 24 мес соответственно).

Исходы по клиническим событиям. За время последующего наблюдения с медианой в группе обычных доз агалсидазы бета 11 (диапазон 8–15) мес, в группе сниженных доз 12 (8–16) мес и группе смены фермента 12 (8–16) мес ни в одном случае не зарегистрировано клинического события. В группе обычных доз агалсидазы бета 1 пациенту с хронической болезнью почек IV стадии, у которого рассчитанная СКФ (рСКФ) во время предшествующего визита составила 22 мл/мин/1,73 м², через 4 нед после исходного визита была начата заместительная почечная терапия.

Исходы по изменению структуры или функции органов. Изменения сердечной, почечной функции и неврологического статуса представлены в табл. 3–6. Во всех 3 группах заранее определенные показатели функционального состояния органов показывали стабильность в период между ретроспективным и начальным визитами на фоне лечения агалсидазой бета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. В группе обычных доз агалсидазы бета (1 мг/кг 1 раз в 2 нед) функции сердца, почек и неврологический статус у пациентов существенно не изменились (см. табл. 3–6).

Table 1. Clinical work-up performed at each visit

Organ/Domain	Investigation/Measure	Patients Receiving Work-Up (%)
Medical history (mandatory)	Date of birth, date of medical check-up, time of ERT start, enzyme compound, dose of ERT, frequency of ERT, changes in ERT dose, switch of enzyme compound, infusion rate, premedication, symptoms (diarrhea, abdominal pain, hypohidrosis, cornea verticillata, tinnitus, hearing loss, FD crisis, fatigue, chronic neuropathic pain, pain attacks, TIA, stroke, dyspnea, stress dyspnea, NYHA class, myocardial infarction, severe arrhythmia, pacemaker implantation), onset of symptoms, family history, current medication, dose of current medication	100
Physical examination (mandatory)	Routine examination, height, weight, BP, heart rate, angiokeratoma	99.1
Cardiology		
Mandatory	Electrocardiography, echocardiography (LVEDD, LVESD, LVSD, LVPWd, EF, diastolic function)	98,3
Optional	Cardiac MRI (standard, late enhancement imaging)	45,5
Neurology		
Mandatory	Examination, history, polyneuropathy tests	98,5
Optional	Pain severity scores (CES-D, GCPS), quantitative sensoneurologic testing, biopsies (IEFND)	46,3
Nephrology		
Mandatory	Albuminuria (albumin-to-creatinine ratio), eGFR (CKD-EPI), kidney transplantation, urine analysis	97,8
Optional	Cystatin C-based GFR	65,3
Laboratory		
Mandatory	Enzyme activity, FD mutation, complete setting (including BNP, hemoglobin, electrolytes, cell count, cholesterol)	100
Disease severity scores (mandatory)	DS3, MSSI	100
Other disciplines (optional)	Otorhinolaryngology, dermatology, ophthalmology	60,1

TIA, transient ischemic attack; NYHA, New York Heart Association; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LVSD, left ventricular septum in diastole; LVPWd, left ventricular posterior wall in diastole; EF, ejection fraction; MRI, magnetic resonance imaging; CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression scale; IEFND, intraepidermal nerve fiber density; CKD-EPI, CKD-Epidemiology Collaboration; BNP, brain natriuretic peptide; DS3, Disease Severity.

Table 2. Baseline data for all patients receiving agalsidase-beta, 1.0 mg/kg every other week

Variable	Agalsidase-Beta Regular-Dose Group (ERT, 1.0 mg/kg)	Agalsidase-Beta Dose-Reduction Group (ERT, 0.5 mg/kg)	Agalsidase-Alfa Switch Group (ERT, 0.2 mg/kg)	Total
Patients (n)	38	29	38	105
Women	12 (31,6)	10 (34,5)	21 (55,3) ^{a, b}	43 (40,9)
Age (yr)	46,1 ± 12,4	45,1 ± 13,7	44,7 ± 12,9	45,3 ± 12,8
Weight (kg)	71,9 ± 14,2	73,9 ± 13,3	75,2 ± 14,7	73,7 ± 14,0
Height (cm)	174,9 ± 8,4	173,7 ± 8,9	170,5 ± 10,8	173,0 ± 9,5
Heart rate (beats/min)	65,7 ± 11,1	63,9 ± 10,1	66,9 ± 10,4	65,6 ± 10,5
Systolic BP (mmHg)	119,1 ± 11,5	120,7 ± 13,5	120,3 ± 12,2	119,9 ± 12,3
Diastolic BP (mmHg)	79,6 ± 7,5	81,1 ± 10,6	80,9 ± 8,3	80,5 ± 8,8
Nonclassic mutation	1 (2,6)	0	1 (2,6)	2 (1,9)
α-Galactosidase A activity (nmol/mg per ml) ^c	0,06 ± 0,07	0,06 ± 0,09 ^b	0,12 ± 0,12 ^{a, b}	0,08 ± 0,09
α-Galactosidase A activity (nmol/mg per ml) in men	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01

Продолжение табл. 2

Variable	Agalsidase-Beta Regular-Dose Group (ERT, 1.0 mg/kg)	Agalsidase-Beta Dose-Reduction Group (ERT, 0.5 mg/kg)	Agalsidase-Alfa Switch Group (ERT, 0.2 mg/kg)	Total
Patients receiving RAAS blocker	13 (34)	17 (58)	9 (24)	39 (37)
Patients receiving analgesic drugs	7 (18)	8 (28)	8 (21)	23 (22)
Duration of ERT (mo)	31 ± 24	45 ± 25 ^d	41 ± 33	39 ± 29
Clinical presentation, n (%)				
Angiokeratoma	21 (55)	15 (52)	15 (41)	51 (49)
Edema	11 (29)	4 (14)	8 (21)	23 (22)
Gastrointestinal pain	8 (21)	6 (21)	5 (13)	19 (18)
Diarrhea (d/mo)	1,5 ± 5,1	2,0 ± 5,7	0,8 ± 1,7	1,4 ± 4,4
Hypohidrosis	25 (66)	22 (76)	18 (47) ^b	65 (62)
Cornea verticillata	11 (29)	12 (43)	19 (50) ^a	54 (40)
Tinnitus	13 (34)	7 (24)	10 (26)	30 (29)
Hypacusis	8 (21)	11 (38)	6 (16)	25 (24)
Paresthesia	23 (61)	18 (64)	22 (58)	63 (60)
Pain attacks	6 (16)	6 (21)	3 (8,1)	15 (14)
Chronic pain	15 (40)	15 (52)	9 (24) ^b	39 (37)
Pain crises	8 (21)	5 (17)	7 (18)	20 (19)
TIA/stroke	4 (11)	1 (3,4)	2 (5,3)	7 (6,7)
Fatigue	6 (16)	8 (28)	11 (29)	25 (24)
Disease severity scores				
DS3	13,5 ± 8,3	12,2 ± 8,4	14,6 ± 8,4	13,5 ± 8,3
MSSI	20,5 ± 11,6	21,8 ± 10,5	18,1 ± 9,8	19,9 ± 10,6
Cardiac measures				
Dyspnea	1 (2,6)	0	0	1 (1)
NYHA class				
I	19 (50)	16 (55)	24 (63)	59 (56)
II	12 (32)	7 (24)	8 (23)	27 (27)
III	6 (16)	6 (21)	3 (9)	15 (15)
IV	1 (2,6)	0	0	1 (1)
LV diastolic diameter (mm)	48,1 ± 7,9 ^a	49,5 ± 5,1	50,2 ± 5,5	47,8 ± 6,5
LV systolic diameter (mm)	30,7 ± 6,6	31,2 ± 6,7	33,0 ± 7,7	30,0 ± 6,4
Septal diameter (mm)	12,9 ± 3,1	12,8 ± 3,6	12,5 ± 3,2	12,8 ± 3,0
Posterior wall diameter (mm)	12,5 ± 2,1	11,2 ± 2,8 ^d	12,8 ± 2,4	12,2 ± 2,5
Ejection fraction (%)	63,1 ± 8,3	61,3 ± 7,1	61,5 ± 7,4	62,0 ± 7,6
Myocardial mass (g/m ²)	95,7 ± 35,8	91,5 ± 34,7	82,8 ± 26,9 ^{a, b}	90,3 ± 32,6
Diastolic function				
Normal	18 (56)	15 (60)	15 (48)	48 (46)
Relaxation abnormality	9 (28)	5 (20)	9 (29)	23 (22)
Pseudo-normal	4 (13)	4 (16)	7 (23)	15 (14)
Restriction	1 (3,1)	1 (3,4)	0	2 (1,9)
ECG abnormalities	10 (28)	9 (31)	7 (21)	26 (26)
Pacemaker	5 (13)	4 (14)	1 (2,8)	10 (9,7)
Heart transplant	0	0	0	0
MRI late enhancement	9 (60)	11 (61)	8 (62)	28 (61)

Окончание табл. 2

Variable	Agalsidase-Beta Regular-Dose Group (ERT, 1.0 mg/kg)	Agalsidase-Beta Dose-Reduction Group (ERT, 0.5 mg/kg)	Agalsidase-Alfa Switch Group (ERT, 0.2 mg/kg)	Total
Renal measures				
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine) ^c	173 (0–375)	273 (0–1010)	114 (0–606)	205 (0–1010)
Cystatin C GFR (ml/min per 1.73m ²) ^c	104 (18–158)	109 (65–132)	101 (52–151)	103 (18–158)
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73m ²) ^c	99 (63–119)	98 (86–114)	98 (66–112)	99 (63–119)
Creatinine (mg/dl) ^c	0,89 (0,50–3,40)	0,80 (0,60–1,20)	0,87 (0,60–2,30)	0,90 (0,50–3,40)
Hemoglobin (mg/dl)	13,8 ± 1,2	13,6 ± 1,2	13,4 ± 1,3	13,6 ± 1,2
Dialysis	6 (16)	5 (17)	5 (13)	16 (15)
Kidney transplant	1 (2,6)	5 (17)	3 (8)	8 (7,6)
Neurologic measures				
CES-D score	18,6 ± 10,1	15,3 ± 12,4	15,0 ± 8,7	16,2 ± 10,5
GCPS 2 (maximum pain)	4,3 ± 3,7	4,1 ± 2,6	4,0 ± 3,3	4,1 ± 3,1
GCPS 5 (impairment)	2,2 ± 2,8	2,0 ± 2,9	2,2 ± 3,2	2,1 ± 2,9
NPSI sum score	0,18 ± 0,25	0,19 ± 0,25	0,13 ± 0,11	0,17 ± 0,21
Sural nerve				
SNAP (μV)	16,2 ± 8,5	18,4 ± 11,0	17,4 ± 12,9	17,3 ± 10,6
NCV (m/s)	43,1 ± 4,1	44,6 ± 5,9	42,9 ± 8,0	43,5 ± 6,0
CDT	–16,2 ± 7,1	–16,6 ± 7,7	–11,5 ± 8,2	–14,9 ± 7,8

Categorical data are presented as number (percentage) of patients. Data expressed with a plus/minus sign are the mean±SD. RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; TIA, transient ischemic attack; DS3, Disease Severity; NYHA, New York Heart Association; LV, left ventricular; ECG, electrocardiographic; MRI, magnetic resonance imaging; CKD-EPI, CKD–Epidemiology Collaboration; CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression scale; SNAP, sensory nerve action potential; NCV, nerve conduction velocity; CDT, cold detection threshold.

aP < 0.05 for agalsidase-beta, 1 mg/kg, versus agalsidase-alfa, 0.2 mg/kg, every other week.

bP < 0.05 for agalsidase-beta, 0.5 mg/kg, versus agalsidase-alfa, 0.2 mg/kg, every other week.

cExpressed as median (range).

dP < 0.05 for agalsidase-beta, 1 mg/kg versus 0.5 mg/kg every other week.

Table 3. Changes in cardiac measures

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow- Up Visit
Group of patients taking usual doses of agalsidase beta					
Dyspnea, n (%)	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)
LV diastolic diameter, mm	47,1 ± 6,4	0,54	48,1 ± 7,9	0,16	47,3 ± 7,3
LV systolic diameter, mm	30,6 ± 5,0	0,71	30,7 ± 6,6	0,44	31,7 ± 7,2
Interventricular septum thickness, mm	12,8 ± 2,6	0,99	12,9 ± 3,1	0,08	13,1 ± 3,3
Posterior wall thickness, mm	12,2 ± 2,3	0,89	12,5 ± 2,1	0,27	12,8 ± 2,9
Ejection fraction, %	64,5 ± 6,6	0,86	63,1 ± 8,3	0,27	59,1 ± 8,9
Myocardium weight, g/m ²	107,2 ± 38,6	0,77	95,7 ± 35,8	0,94	86,3 ± 24,9
Pathological ECG changes, n (%)	10 (26)	1,00	10 (26)	1,00	9 (24)
Pacemaker, n (%)	4 (11)	1,00	5 (13)	1,00	5 (13)
Heart transplantation, n	0	—	0	—	0
MRI with delayed contrast enhancement, n (%)	9 (60)	1,00	9 (60)	1,00	11 (69)

Окончание табл. 3

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Group of patients taking decreased doses of agalsidase beta					
Dyspnea, <i>n</i> (%)	0	—	0	—	0
LV diastolic diameter, mm	48,1 ± 7,9	0,07	49,5 ± 5,1	0,35	50,2 ± 5,5
LV systolic diameter, mm	30,7 ± 6,6	0,71	31,2 ± 6,7	0,19	33,0 ± 7,7
Interventricular septum thickness, mm	12,9 ± 3,1	0,12	12,8 ± 3,6	0,41	12,5 ± 3,2
Posterior wall thickness, mm	12,5 ± 2,1	0,08	11,2 ± 2,8	0,52	11,0 ± 3,0
Ejection fraction, %	63,1 ± 8,3	0,48	61,3 ± 7,1	0,10	56,4 ± 9,8
Myocardium weight, g/m ²	95,7 ± 35,8	0,63	91,5 ± 34,7	0,69	87,1 ± 21,8
Pathological ECG changes, <i>n</i> (%)	9 (31)	1,00	9 (31)	0,38	12 (41)
Pacemaker, <i>n</i> (%)	2 (7)	0,50	4 (14)	1,00	4 (14)
Heart transplantation, <i>n</i>	0	—	0	—	0
MRI with delayed contrast enhancement, <i>n</i> (%)	7 (54)	0,33	11 (61)	1,00	11 (61)
Group of patients who changed drug on agalsidase alpha					
Dyspnea, <i>n</i> (%)	0	—	0	—	0
LV diastolic diameter, mm	47,4 ± 5,9	0,16	50,2 ± 5,5	0,23	47,2 ± 7,2
LV systolic diameter, mm	29,2 ± 5,4	0,16	33,0 ± 7,7	0,17	30,0 ± 4,9
Interventricular septum thickness, mm	13,2 ± 2,8	0,17	12,5 ± 3,2	0,05	12,3 ± 2,5
Posterior wall thickness, mm	12,7 ± 2,2	0,75	12,8 ± 2,4	0,13	12,2 ± 2,9
Ejection fraction, %	64,6 ± 6,6	0,13	61,5 ± 7,4	0,48	61,1 ± 8,2
Myocardium weight, g/m ²	78,6 ± 16,3	0,52	82,8 ± 26,9	0,26	80,3 ± 14,7
Pathological ECG changes, <i>n</i> (%)	4 (11)	0,25	7 (18)	1,00	7 (18)
Pacemaker, <i>n</i> (%)	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)	1,00	3 (8)
Heart transplantation, <i>n</i>	0	—	0	—	0
MRI with delayed contrast enhancement, <i>n</i> (%)	7 (50)	0,50	8 (62)	1,00	9 (64)

Note. The number (%) of patients is shown by categories; parameters are presented in the following form — mean ± SD. LV — left ventricle; ECG electrocardiogram; MRI — magnetic resonance imaging.

Table 4. Changes in renal measures

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Agalsidase-beta regular-dose group					
Albumin-to-creatinine ratio (mg/g creatinine) (<i>n</i> = 35)	155 (4–369)	0,80	173 (0–375)	0,46	97 (5–283)
Cystatin C GFR (ml/min per 1.73 m ²) (<i>n</i> = 22)	91 (21–125)	0,44	104 (18–158)	0,98	101 (49–151)
eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73 m ²) (<i>n</i> = 37)	98 (64–120)	0,25	99 (63–119)	0,49	101 (58–120)
Creatinine (mg/dl) (<i>n</i> = 37)	0,91 (0,70–3,10)	0,32	0,89 (0,50–3,40)	0,24	0,83 (0,60–1,30)
Hemoglobin (mg/dl) (<i>n</i> = 33)	13,7 ± 1,4	0,81	13,8 ± 1,2	0,76	13,6 ± 1,5
Dialysis, <i>n</i> (%)	6 (16)	1,00	6 (16)	1,00	7 (18)
Kidney transplant, <i>n</i> (%)	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)	1,00	1 (2,6)
Agalsidase-beta dose-reduction group					
Albumin-to-creatinine ratio (mg/g creatinine) (<i>n</i> = 32)	231 (0–1807)	0,58	273 (0–1010)	0,27	239 (0–1420)
Cystatin-C GFR (ml/min per 1.73 m ²) (<i>n</i> = 13)	96 (35–132)	0,33	109 (65–132)	0,02	92 (69–135)

Окончание табл. 4

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²) (n = 27)	94 (61–116)	0,34	98 (86–114)	0,01	95 (82–114)
Creatinine (mg/dl) (n = 26)	0,85 (0,70–2,70)	0,57	0,80 (0,60–1,20)	0,60	0,80 (0,70–1,00)
Hemoglobin (mg/dl) (n = 25)	13,3 ± 1,4	0,27	13,6 ± 1,2	0,50	13,5 ± 1,2
Dialysis, n (%)	5 (17)	1,00	5 (17)	1,00	5 (17)
Kidney transplant, n (%)	4 (14)	1,00	5 (17)	1,00	5 (17)
Agalsidase-alfa switch group					
Albumin-to-creatinine ratio (mg/g creatinine) (n = 36)	40 (0–1292)	0,37	114 (0–606)	0,03	216 (0–2062)
Cystatin-C GFR (ml/min per 1.73m ²) (n = 23)	108 (53–130)	0,47	101 (52–151)	0,09	96 (64–141)
eGFR (CKD-EPI) (n = 37) (ml/min per 1.73 m ²)	99 (68–123)	0,53	99 (66–112)	0,05	95 (64–116)
Creatinine (mg/dl) (n = 37)	0,88 (0,50–1,40)	0,06	0,87 (0,60–2,30)	0,18	0,83 (0,60–1,20)
Hemoglobin (mg/dl) (n = 36)	13,6 ± 1,3	0,09	13,4 ± 1,3	0,24	13,6 ± 1,1
Dialysis, n (%)	5 (13)	1,00	5 (13)	1,00	5 (13)
Kidney transplant, n (%)	3 (8)	1,00	3 (8)	1,00	3 (8)

Categorical data are presented as number (percentage) of patients. Otherwise data are presented as median (range) or mean±SD. For eGFR analyses, all patients with hyperfiltration (125–175 ml/min per 1.73 m²) and undergoing dialysis were excluded. CKD-EPI, CKD–Epidemiology Collaboration.

Table 5. Changes in neurologic measures

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Agalsidase-beta regular-dose group					
CES-D score	19,8 ± 9,8	0,92	18,6 ± 10,1	0,45	16,1 ± 11,6
GCPS 2 (maximum pain)	5,1 ± 3,8	0,43	4,3 ± 3,7	0,74	4,2 ± 3,6
GCPS 5 (impairment)	2,7 ± 2,6	0,37	2,2 ± 2,8	0,45	2,3 ± 3,3
NPSI sum score	0,18 ± 0,21	0,74	0,18 ± 0,25	0,86	0,21 ± 0,25
Sural nerve					
SNAP (n = 11) (μV)	13,8 ± 6,5	0,38	16,2 ± 8,5	0,86	15,1 ± 7,2
NCV (m/s)	41,0 ± 2,9	0,44	43,1 ± 4,1	0,65	43,2 ± 5,1
CDT	–15,7 ± 6,2	0,20	–16,2 ± 7,1	0,57	–13,4 ± 7,8
Agalsidase-beta dose-reduction group					
CES-D score	15,0 ± 9,7	0,05	15,3 ± 12,4	0,91	20,8 ± 10,6
GCPS 2 (maximum pain)	5,1 ± 2,9	0,49	4,1 ± 2,6	0,67	5,3 ± 2,8
GCPS 5 (impairment)	1,5 ± 1,9	0,08	2,0 ± 2,9	0,85	3,6 ± 2,6
NPSI sum score	0,20 ± 0,18	0,54	0,19 ± 0,25	0,25	0,40 ± 0,24
Sural nerve					
SNAP (n = 12) (μV)	15,5 ± 9,1	0,49	18,4 ± 11,0	0,64	15,5 ± 13,8
NCV, m/c	45,0 ± 4,3	0,72	44,6 ± 5,9	0,19	46,2 ± 5,4
CDT	–14,7 ± 7,8	0,90	–16,6 ± 7,7	0,12	–14,9 ± 8,6
Agalsidase-alfa switch group					
CES-D score	17,4 ± 12,6	0,25	15,0 ± 8,7	0,23	17,7 ± 12,6
GCPS 2 (maximum pain)	6,9 ± 2,5	0,08	4,0 ± 3,3	0,59	4,4 ± 3,0
GCPS 5 (impairment)	4,4 ± 3,2	0,20	2,2 ± 3,2	0,46	2,4 ± 3,3
NPSI sum score	0,22 ± 0,02	0,10	0,13 ± 0,12	0,19	0,21 ± 0,19
Sural nerve					
SNAP (n = 15) (μV)	19,2 ± 12,8	0,74	17,4 ± 12,9	0,95	16,5 ± 8,3
NCV, m/c	46,2 ± 6,4	0,07	42,8 ± 8,1	0,20	45,9 ± 6,3
CDT	–10,5 ± 6,2	0,32	–11,5 ± 8,2	0,68	–10,4 ± 6,5

Data are presented as mean±SD. CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; SNAP, sensory nerve action potential; NCV, nerve conduction velocity; CDT, cold detection threshold.

Table 6. Renal measures by sexes

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Agalsidase-beta regular-dose group					
Men					
Hyperfiltration, <i>n</i>	1		1		3
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	99 (64–120)	0,55	101 (63–119)	0,69	101 (58–120)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	47 (6–142)	0,38	61 (0–158)	0,33	66 (5–231)
Women					
Hyperfiltration, <i>n</i>	1		1		1
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	93 (72–118)	0,61	91 (71–117)	0,13	99 (75–119)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	183 (4–369)	0,24	319 (0–375)	0,21	212 (97–283)
Agalsidase-beta dose-reduction group					
Men					
Hyperfiltration, <i>n</i>	3		2		2
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	94 (61–116)	0,49	102 (86–112)	0,02	99 (82–114)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	437 (0–1807)	0,18	272 (0–963)	0,95	175 (0–1420)
Women					
Hyperfiltration, <i>n</i>	1		1		1
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	94 (84–112)	0,16	95 (86–114)	0,05	92 (82–110)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	50 (23–854)	0,78	273 (10–1010)	0,17	293 (20–1222)
Agalsidase-alfa switch group					
Men					
Hyperfiltration, <i>n</i>	2		0		2
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	103 (79–123)	0,70	99 (71–112)	0,19	97 (64–101)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	131 (0–830)	0,87	152 (0–606)	0,04	199 (0–1131)
Women					
Hyperfiltration, <i>n</i>	0		0		0
eGFR (CKD-EPI) (ml/min per 1.73 m ²)	98 (68–112)	0,25	99 (66–112)	0,31	93 (68–116)
Albumin-to-creatinine-ratio (mg/g creatinine)	40 (10–1292)	0,28	79 (15–344)	0,03	209 (3–2062)

Categorical data are presented as numbers of patients. Otherwise data are presented as median (range). For eGFR analyses, all patients with hyperfiltration (125–175 ml/min per 1.73 m²) and undergoing dialysis were excluded. CKD-EPI, CKD–Epidemiology Collaboration.

В группе сниженных доз обнаруживали изменение почечной функции – существенно снизилась рСКФ, примерно на 3 мл/мин/1,73 м² в период между исходным уровнем и визитом последующего наблюдения, $p = 0,01$ (рис. 2а, табл. 4). При сравнение данных мужчин и женщин снижение рСКФ также было существенным, $p = 0,02$ и $p = 0,05$ соответственно (табл. 6). В группе смены фермента уровень микроальбуминурии был выше, при этом соотношение альбумин/креатинин на исходном уровне составляло 114 (диапазон 0–606) мг/г, а при последующем визите – 216 (0–2062) мг/г, $p = 0,03$ (рис. 2б, табл. 4). Анализ соотношения альбумин/креатинин у женщин и мужчин выявил существенное повышение у обоих полов, $p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно (табл. 6).

Исходы по изменению симптомов, связанных с БФ. Изменения в симптомах, связанных с БФ, представлены в табл. 7. Все предварительно определенные показатели характеризовались стабильностью в пе-

риод между ретроспективным и исходным визитами в группе лечения агалсидазой бета (1 мг/кг 1 раз в 2 нед). Анализируемые показатели не изменились в группе обычных доз агалсидазы бета в период между исходным визитом и визитом последующего наблюдения. Однако пациенты из группы сниженных доз (см. табл. 7) чаще сообщали об изменении состояния относительно исходного уровня: увеличилась частота приступов боли – 38 % против 21 % ($p = 0,03$); частота болевых кризов – 28 % против 17 % ($p = 0,03$); повышались оценка тяжести заболевания – $14,3 \pm 7,4$ против $12,2 \pm 8,4$ ($p = 0,02$) и индекс оценки тяжести Майнц (MSSI) – $23,9 \pm 11,3$ против $21,8 \pm 10,5$ ($p = 0,01$). У пациентов из группы смены препарата также чаще регистрировались приступы боли – 24 % против 8 % ($p = 0,03$), хроническая боль – 38 % против 24 % ($p = 0,04$), боль в животе – 29 % против 13 % ($p = 0,03$), диарея – $2,0 \pm 5,1$ против $0,8 \pm 1,7$ ($p = 0,05$); ухудшились показатели

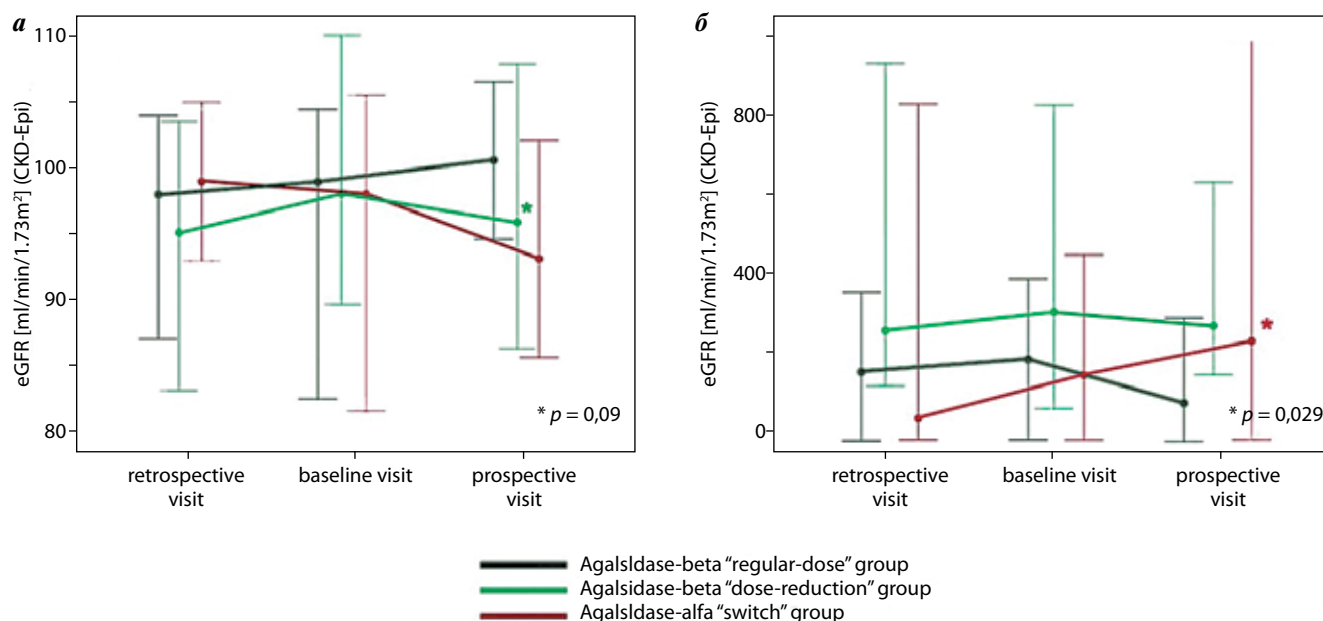


Fig. 2. Decrease in renal function under agalsidase-beta dose reduction and switch to agalsidase-alfa. Change in renal function quantified by (A) eGFR (calculated with the CKD–Epidemiology Collaboration formula) and (B) albuminuria (albumin-to-creatinine ratio) from spot urine for the three visits. Appropriate values are given as medians 95% confidence intervals). Asterisks mark significant changes between baseline and prospective visits. P values are given in the figures.

Table 7. Changes in FD-related symptoms

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Группа обычных доз агалсидазы бета					
Angiokeratoma	20 (53)	1,00	21 (55)	0,50	23 (61)
Edema	14 (37)	0,51	11 (29)	0,63	13 (34)
Gastrointestinal pain	6 (16)	0,63	8 (21)	1,00	9 (24)
Diarrhea (d/mo)	1,5 ± 5,1	1,000	1,5 ± 5,1	0,06	3,6 ± 8,2
Hypohidrosis	27 (71)	0,50	25 (66)	1,00	25 (66)
Cornea verticillata	12 (32)	1,00	11 (29)	1,00	11 (29)
Tinnitus	8 (21)	0,06	13 (34)	1,00	14 (37)
Hypoacusis	8 (21)	1,00	8 (21)	0,25	11 (29)
Paresthesia	27 (71)	0,22	23 (61)	0,13	28 (73)
Pain attacks	9 (24)	0,45	6 (16)	1,00	6 (16)
Chronic pain	13 (34)	0,69	15 (40)	1,00	16 (42)
Pain crises	10 (26)	0,50	8 (21)	1,00	7 (18)
TIA	1 (2,6)	—	1 (2,6)	1,00	0
Stroke	1 (2,6)	—	0	—	0
Fatigue	6 (16)	1,00	6 (16)	0,38	9 (24)
DS3 score	11,3 ± 8,1	0,08	13,5 ± 8,3	0,18	14,8 ± 8,3
MSSI score	19,3 ± 10,9	0,11	20,5 ± 11,3	0,05	22,4 ± 11,3
Agalsidase-beta dose-reduction group					
Angiokeratoma	15 (52)	1,00	15 (52)	0,50	17 (59)
Edema	5 (17)	1,00	4 (14)	0,50	6 (21)
Gastrointestinal pain	5 (17)	0,50	6 (21)	0,50	8 (28)
Diarrhea (d/mo)	2,3 ± 6,7	0,35	2,0 ± 5,7	0,20	2,3 ± 5,8

Окончание табл. 7

Measure	1-Year Retrospective Visit	P Value	Baseline Visit	P Value	1-Year Follow-Up Visit
Hypohidrosis	20 (69)	0,50	22 (76)	1,00	22 (76)
Cornea verticillata	11 (38)	1,00	12 (41)	1,00	12 (41)
Tinnitus	8 (28)	1,00	7 (24)	1,00	8 (28)
Hypoacusis	11 (38)	1,00	11 (38)	1,00	12 (41)
Paresthesia	18 (62)	1,00	18 (62)	0,45	22 (76)
Pain attacks	7 (24)	1,00	6 (21)	0,03	11 (38)
Chronic pain	17 (59)	0,50	15 (52)	0,50	17 (59)
Pain crises	5 (17)	1,00	5 (17)	0,03	8 (28)
TIA	0	—	0	—	0
Stroke	0	—	0	—	0
Fatigue	9 (31)	1,00	8 (28)	0,22	12 (41)
DS3 score	11,9 ± 9,4	0,71	12,2 ± 8,4	0,02	14,3 ± 7,4
MSSI score	21,1 ± 11,8	0,40	21,8 ± 10,5	0,01	23,9 ± 11,3
Agalsidase-alfa switch group					
Angiokeratoma	16 (42)	1,00	16 (42)	0,25	19 (50)
Edema	8 (21)	1,00	8 (21)	0,13	12 (32)
Gastrointestinal pain	5 (13)	1,00	5 (13)	0,03	11 (29)
Diarrhea (d/mo)	0,8 ± 1,8	0,92	0,8 ± 1,7	0,05	2,0 ± 5,1
Hypohidrosis	17 (45)	1,00	18 (47)	0,63	16 (42)
Cornea verticillata	19 (50)	1,00	19 (50)	1,00	20 (53)
Tinnitus	6 (16)	0,13	10 (26)	1,00	10 (26)
Hypoacusis	6 (16)	1,00	6 (16)	0,25	9 (23)
Paresthesia	21 (55)	1,00	22 (58)	0,69	20 (53)
Pain attacks	6 (16)	0,25	3 (8)	0,03	9 (24)
Chronic pain	11 (29)	0,63	9 (24)	0,04	14 (38)
Pain crises	5 (13)	0,50	7 (18)	1,00	6 (16)
TIA	0	—	0	—	2 (5,2)
Stroke	0	—	0	—	0
Fatigue	9 (24)	0,63	11 (19)	0,38	14 (37)
DS3 score	13,5 ± 7,9	0,18	14,6 ± 8,4	0,43	15,3 ± 8,3
MSSI score	18,1 ± 10,3	0,93	18,1 ± 9,8	0,004	19,9 ± 9,6

Categorical data are presented as number (percentage) of patients. Otherwise data are presented as mean±SD. DS3, Disease Severity; TIA, transient ischemic attack.

оценки тяжести заболевания по MSSI — $19,9 \pm 9,6$ против $18,1 \pm 9,8$ ($p = 0,004$).

Дополнительные оценки общего характера. В целом смена препарата на агалсидазу альфа хорошо переносилась пациентами. У 3 (7,9 %) пациентов в группе смены препарата были зарегистрированы слабые инфузионные реакции: сыпь на коже, тремор и диспноэ незначительной выраженности. Этим пациентам перед инфузиями проводили премедикацию стероидами и антагонистами гистамина.

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и обезболивающие средства

(например, ибупрофен, трамадол или прегабалин), используемые на исходном уровне, приведены в табл. 2. За время последующего наблюдения дозы лекарственных средств и число пациентов, получающих препараты, не изменились. Применительно к обоим видам препаратов ФЗТ достоверных различий между 3 группами и 3 визитами не выявлено.

Обсуждение

Во время перебоев в поставках агалсидазы бета пациенты получали лечение сниженными дозами агалсидазы бета или были переведены на лечение

обычными дозами агалсидазы альфа. В описываемом наблюдательном исследовании на систематической основе отслежена большая популяция пациентов с БФ, у которых вынужденно была изменена схема лечения. Получены следующие результаты: 1) пациенты, принимавшие стандартные дозы агалсидазы бета, показывали стабильное клиническое течение заболевания по оценкам функций органов и симптомов, связанных с БФ; 2) пациенты, у которых доза агалсидазы бета была снижена, показывали слабое, но значимое снижение функции почек, увеличилось число пациентов с приступами боли или болевыми кризами; 3) после замены препарата на агалсидазу альфа сердечная функция у пациентов оставалась стабильной, однако отмечалось существенное повышение микроальбуминурии, кроме того, у таких пациентов развивалось больше симптомов, связанных с БФ, особенно усиление боли и развитие желудочно-кишечных симптомов БФ.

ФЗТ при БФ. Рандомизированные контролируемые испытания и клинические исследования с использованием в терапии БФ обоих препаратов — агалсидазы бета и агалсидазы альфа — показали эффективность и безопасность ФЗТ [4, 5, 8, 14, 15]. Поскольку нежелательные эффекты и реакции во время инфузии развиваются относительно редко, препарат, используемый в целях ФЗТ, и его дозировку, как правило, не меняют на протяжении долгого периода времени. В 2009 г. вирусная контаминация в производственных помещениях Genzyme Corporation и последующие производственные трудности привели к острому и продолжительному дефициту агалсидазы бета, поставки которой сократились приблизительно до 30 % мирового объема [13]. Последствием перебоев в поставке фермента стало снижение пациентам дозы агалсидазы бета или перевод больных на лечение агалсидазой альфа в обычных дозах.

Поскольку агалсидазу бета получают с использованием клеток яичников китайских хомячков, а агалсидазу альфа — с использованием методов генетической инженерии клеточной системы человека, эти 2 соединения характеризуются небольшими биохимическими различиями. Теоретически смена фермента может сказаться на работе органов и симптомах, при этом по смене препарата для ФЗТ или изменению его дозировки доступно мало клинических данных. У небольшой группы японских пациентов ($n = 11$) смена агалсидазы бета на агалсидазу альфа была безопасна и не привела к прогрессированию заболевания [10]. В недавнем наблюдательном исследовании 35 пациентов, изначально получавших лечение агалсидазой бета, проанализировано состояние после снижения дозы или смены фермента на агалсидазу альфа [13]. Такие показатели, как частота клинических событий, функция почек и боль, не изменились за время наблюдения, но при этом отмечалось снижение каче-

ства жизни, обусловливаемого состоянием здоровья у женщин, а также повышение lysoGb³, являющегося биохимическим маркером заболевания, у пациентов, которые получали сниженные дозы агалсидазы бета или были переведены на агалсидазу альфа [13].

Полученные нами данные 105 пациентов подтверждают результаты 2 менее масштабных исследований, также не выявивших наступления каких-либо дополнительных клинических событий после снижения дозы или смены препарата. Однако после снижения дозы или перехода на агалсидазу альфа отмечалось снижение почечной функции и увеличение выраженности клинических симптомов, характерных для БФ. Это сопровождалось более высокой частотой приступов боли, болевых кризов и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и, как следствие, повышением тяжести болезни, оцениваемым по шкале MSSl. Обсуждаются предположения о том, что изменение терапии приводит к быстрому росту lysoGb³ (биохимический ответ) и впоследствии в течение 1 года к повторному появлению клинических симптомов (клинический ответ) [13].

Поскольку группа пациентов, у которых дозу агалсидазы бета снизили, была относительно большой, мы смогли выявить существенное снижение почечной функции в первое время, что безусловно представляет клиническую значимость. Даже после исключения пациентов с гиперфильтрацией выполненный по отдельности анализ у мужчин и у женщин подтвердил наличие небольшого, но значимого уменьшения рСКФ у представителей обоих полов. В действительности даже относительно короткий период лечения (всего 1 год) сниженными дозами агалсидазой бета был сопряжен с прогрессированием заболевания как по оценке состояния функций органов, так и по симптомам.

Замена фермента на агалсидазу альфа приводила к существенному прогрессированию альбуминурии (повышению соответствующего показателя примерно в 2 раза) и близкому к достоверному уменьшению рСКФ. Анализ, выполненный отдельно для мужчин и женщин, подтвердил существенное повышение альбуминурии у представителей обоих полов. Даже если бы мы не выполняли исследование биоптатов почек с анализом структуры клубочков почек, известно, что альбуминурия может свидетельствовать о повреждении подоцитов. Подоциты — высокодифференцированные клетки, играющие важную роль в регуляции клубочковой фильтрации. Пациенты с БФ и протеинурией ≥ 1 г/24 ч характеризуются более слабой почечной функцией на исходном уровне и в период последующего наблюдения (у них быстрее снижается рСКФ), чем пациенты с показателями выделения белка 500–1000 мг/24 ч или протеинурией 500 мг/24 ч даже во время ФЗТ [16, 17]. Согласно M. West и соавт., отрицательное влияние протеинурии

может проявляться в снижении соответствующего показателя даже до 0,3 г/сут [18]. Таким образом, предполагается, что микроальбуминурия у пациентов с БФ может использоваться в качестве относительно сильного прогностического фактора и что повышение микроальбуминурии также сопряжено с плохим прогнозом в отношении почечной функции.

У пациентов с микроальбуминурией повреждение подоцитов может играть важную роль в развитии и прогрессировании сопряженной с БФ нефропатии. Как было показано Najafian и соавт., объемная плотность включений GL-3, а также ширина педиклов подоцитов коррелирует с показателями экскреции белка с мочой [19]. Даже если бы период нашего наблюдательного исследования был слишком коротким для выявления влияния микроальбуминурии на клинический исход, известно, что ее повышение является значимым фактором риска развития нарушений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда и инсульт, поскольку свидетельствует о сосудистой дисфункции во всем организме у некоторых популяций людей без БФ [20–22]. Это требует выполнения дополнительных исследований у пациентов с БФ для подтверждения наличия обсуждаемой клинически значимой зависимости.

Клинический эффект. Ограничения в поставках агалсидазы бета вызвали беспокойство и опасения как у пациентов, так и у врачей. Однако экстремальная ситуация позволила получить дополнительные сведения о последствиях снижения дозы и смены препарата при лечении БФ. Поскольку наше исследование было наблюдательным, признать схему лечения обычными дозами агалсидазы бета в качестве оптимальной для лечения всех пациентов с БФ не представляется возможным. Тем не менее, если для лечения выбирается агалсидаза бета, снижать ее дозу не следует. Кроме того, смена агалсидазы бета на агалсидазу альфа в целом не представляет опасности, однако врачи должны знать о наличии риска усугубления микроальбуминурии и сопряженных с БФ симптомов. Имеются данные о том, что при применении каждого из обсуждаемых препаратов могут образовываться нейтрализующие антитела [23, 24]. Это обстоятельство требует соблюдать осторожность и, кроме того, избегать без необходимости частой смены препарата при ФЗТ.

Ограничения. На клинический ответ может частично влиять появление антител к агалсидазе альфа и агалсидазе бета, оценку которого не проводили. Поскольку исследование было многоцентровым, провести систематическую оценку образования антител не представлялось возможным. Однако первоначальной целью было проведение всесторонней клинической оценки у относительно большой группы пациентов с извлечением данных в унифицированном режиме из всех участвующих в исследовании центров. Период последующего наблюдения был относительно непродолжи-

тельным (1 год). Однако даже за такой короткий срок удалось выявить клинически значимые изменения. Существует необходимость в дополнительных долгосрочных исследованиях пациентов, которые были переведены на лечение другим препаратом, а также пациентов, которые были переведены обратно на ФЗТ тем препаратом, который использовался до этого.

Поскольку исследование было наблюдательным, рандомизацию пациентов не выполняли. Вследствие этого провести прямое сравнение прогрессирования нарушений функций органов и сопряженных с БФ симптомов между 3 группами (или между агалсидазой бета и агалсидазой альфа) не представлялось возможным.

Еще одно ограничение заключается в том, что несмотря на использование валидированных инструментов для оценки нейропатической боли (Опросник по симптомам нейропатической боли – NPSI, Шкала оценки тяжести хронической боли – GCPS), результаты, получаемые с помощью таких опросников, не позволяют абсолютно четко выделить фенотип боли у пациентов с БФ (включая приступы боли, болевые кризы, хроническую боль) ввиду отсутствия на настоящий момент времени опросника для оценки боли непосредственно при БФ. Кроме того, нельзя исключить возможное влияние применения обезболивающих средств, хотя количество принимаемых болеутоляющих существенно не изменилось за период наблюдения.

Из анализов рСКФ исключались все пациенты с гиперфильтрацией и находящиеся на диализе больные. Используемый порог клубочковой гиперфильтрации был определен в соответствии с данными из недавно выполненных исследований [25]. Ограничение в данном случае заключается в том, что не учитывается возрастное снижение рСКФ, а также то, что рСКФ не полностью коррелирует с измеренной СКФ.

В течение 1 года наблюдения у пациентов, получающих обычные дозы агалсидазы бета, отмечено стабильное клиническое течение заболевания, а у пациентов, проходящих терапию сниженными дозами, – несильное ухудшение почечной функции и утяжеление связанных с БФ симптомов. Кроме того, переход на агалсидазу альфа является безопасным, однако у пациентов возможно усиление альбуминурии и некоторых клинически значимых симптомов, которые, в свою очередь, влияют на качество их повседневной жизни. Необходимы дополнительные средние и долгосрочные исследования для более полного описания различий между схемами ФЗТ при БФ.

Краткое описание методов

Дизайн исследования. К участию в данном проспективном наблюдательном исследовании были последовательно привлечены 105 пациентов (62 мужчины и 43 женщины) с генетически подтвержденной БФ из 3 центров диагностики и лечения БФ, расположенных в Берлине ($n = 13$), Мюнстере ($n = 42$) и Вюрцбур-

ге ($n = 50$), Германия. Пациенты уже проходили лечение стабильными дозами агалсидазы бета, 1 мг/кг 1 раз в 2 нед, минимум 1 год, и на регулярной основе обследовались в обозначенных центрах. Плановый клинический контроль заключался в оценке сердечной и почечной функций и неврологического статуса. Документальное оформление результатов оценок выполняли в соответствии с клинической практикой немецких экспертных центров по БФ, применяемой в отношении редких полисистемных нарушений. Критерии включения были следующими: 1) взрослые пациенты (≥ 18 лет) с генетически подтвержденной БФ; 2) минимум 1 год лечения обычными дозами агалсидазы бета, 1 мг/кг 1 раз в 2 нед; 3) полный комплект обязательных, заранее определенных данных по функциям органов и симптомам $\geq 90\%$ (см. ниже); и 4) информированное согласие на обследования и участие в исследовании.

Все оценки выполнялись после получения одобрения этических комитетов участвующих в исследовании центров (номер проекта 2011–347-f) и письменного информированного согласия пациентов на молекулярный анализ и публикацию результатов исследования. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, получали информацию об исследовании как в устной, так и письменной форме, и предоставляли свое письменное информированное согласие.

Пациенты, которым терапия менялась больше 2 раз, исключались из исследования ($n = 12$). Под исходным визитом понимали последний визит, на котором пациенты получили обычную дозу агалсидазы бета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. После такого визита лечащие врачи вместе с пациентом определяли с долгосрочный план лечения. Предлагались следующие варианты: 1) продолжить лечение обычными дозами агалсидазы бета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед (группа обычных доз) (такая возможность была, поскольку в Германии с поставщиком (Genzyme Corp) было согласовано, что примерно 40 человек из числа всех пациентов, проходивших лечение агалсидазой бета, смогут продолжить терапию в обычных дозах); 2) снизить дозу агалсидазы бета до 0,3 или 0,5 мг/кг (группа сниженных доз) (такое снижение суммарных доз обеспечивалось удлинением интервала дозирования до 4 нед и сохранением обычной дозы или абсолютным снижением дозы при сохранении интервала дозирования 1 раз в 2 нед); 3) перейти на лечение агалсидазой альфа в стандартной дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед (группа смены фермента).

Группу обычных доз не следует рассматривать в качестве контрольной группы, однако она позволяет выделить результаты для 2 других групп (сниженных доз и смены фермента). После начала лечения по выбранной долгосрочной схеме пациенты должны были прийти на визит последующего наблюдения через 1 год соответствующей стабильной терапии. Визит, предшествующий исходному на 1 год, был обозначен

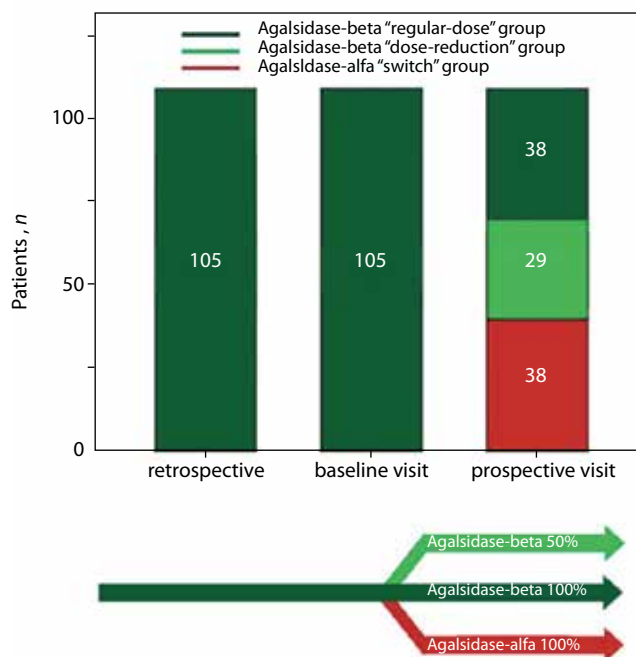


Fig. 3. Overview of the study design. After the baseline visit, the treatment strategy for the following year was chosen by an FD specialist physician team and the patient: (1) continue the regular dose of agalsidase-beta of 1.0 mg/kg every other week; (2) reduce the agalsidase-beta dose to 0.3 or 0.5 mg/kg every other week; or (3) switch to a regular dose of agalsidase-alfa at 0.2 mg/kg every other week.

как ретроспективный визит. Таким образом, совокупность конечных данных составили все данные по 3 визитам (предшествующий, исходный и последующего наблюдения) (рис. 3).

Клиническое обследование. Всестороннее диагностическое обследование, выполняемое при каждом визите для каждого пациента и подробно описанное в табл. 1, включало сбор анамнеза и оценку сердечной и почечной функции и неврологического статуса. В целях оценки сердечной функции выполняли эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца и электрокардиографию. Почечную функцию оценивали по рСКФ с использованием формулы СКД-EPI [26] и по показателю альбуминурии (соотношению альбумин/креатинин) для разовой порции мочи. Под микроальбуминурией понимали соотношение альбумин/креатинин от 30 до 300 мг альбумина на 1 г креатинина. В случае анализов рСКФ из них исключались все пациенты с гиперфильтрацией ($125\text{--}175$ мл/мин/ $1,73$ м²) (группа обычных доз, $n = 2$; группа сниженных доз, $n = 4$; группа смены препарата, $n = 2$). Кроме того, из анализов рСКФ исключались все пациенты, находящиеся на диализе.

У всех пациентов оценивали неврологический статус и проводили опрос на предмет инсульта или транзиторных ишемических атак и боли в анамнезе. Оценивались следующие фенотипы боли: 1) приступы боли: эпизодическая сильная, преимущественно боль в конечностях, провоцируемая такими факторами, как жар, физическая нагрузка или тепло;

2) хроническая боль: непроходящая боль; 3) болевые кризы: периодические рецидивы крайне сильной боли, провоцируемой жаром, физической активностью или стрессом, как правило распространяющейся с кистей рук и стоп по всему телу. В разделе «Результаты» показано число пациентов с каждым из перечисленных типов боли. Более того, использовались разные опросники оценки боли: немецкие версии GCPS с охватом 4 нед [27] и NPSI с охватом 24 ч [28]. Из опросника GCPS мы использовали вопрос 2 (максимальная выраженность боли) и вопрос 5 (влияние боли на возможность выполнять повседневные действия). NPSI призван определить интенсивность боли и ее характеристики с получением суммарного балла от 0 (боли нет) до 1 (максимальная боль). Для оценки симптомов депрессии применяли немецкую версию шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований. У всех пациентов выполняли исследование проводящей функции правого икроножного нерва по антидромному способу с использованием поверхностных электродов для выявления полинейропатии. Кроме того, с помощью термодатчика (Somedic, Хёрбю, Швеция) определяли порог ощущения холода на тыльной стороне левой стопы по стандартизированному протоколу количественного сенсорного тестирования [29].

Исходы терапии. Количественную оценку клинического исхода во всех 3 наблюдаемых группах проводили по приведенным ниже параметрам, отражающим прогрессирование БФ.

Клинические события. Клинические события включали: 1) смерть; 2) симптоматическую аритмию сердца, требующую установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора или кардиостимулятора, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику; 3) прогрессирование болезни почек до хронической болезни почек V стадии ($\text{pСКФ} < 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, $\geq 30 \%$ снижение pСКФ), обуславливающее необходимость выполнения пересадки почки или диализа); 4) инсульт или транзиторная ишемическая атака.

Изменения строения или функции органов. Рассматривались 3 категории изменений по органам и системам: со стороны сердца, почек и неврологического статуса. Изменения со стороны сердца оценивались по конечно-систолическому и конечно-диастолическому диаметру левого желудочка, толщине перегородки и задней стенки во время диастолы, массе левого желудочка, результатам магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием, фракции выброса и негативации зубца Т. Изменения со стороны почек включали изменения pСКФ и соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи. Изменения неврологического статуса определяли во время клинического осмотра при выявлении симптомов транзиторного нарушения мозгового кровообращения, инсульта или инсультоподобных симптомов, при нейрографии

икроножного нерва, количественном сенсорном тестировании для оценки порога ощущения холода.

Изменения симптомов, связанных с БФ. Учитывали боли в желудочно-кишечном тракте (боль в животе, тенезмы или спазмы чаще 1 раза в неделю), диарею (жидкий стул больше 3 раз или стул объемом $> 250 \text{ г/сут}$), гипогидроз или ангидроз (отсутствие потоотделения), тиннитус, невропатическую боль в виде приступов боли, хроническую боль или болевые кризы с оценкой по GCPS и NPSI, утомляемость по критериям Fukuda [30], оценкам тяжести заболевания [31] и MSSSI [32], симптомам депрессии по шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований.

Статистический анализ. Данные представлены в виде $\text{mean} \pm \text{SD}$, медианы (диапазон) или в процентах. Значения исходного уровня и визита последующего наблюдения сравнивали по парному t -критерию после проверки нормальности распределения. В противном случае применяли критерий суммы рангов Вилкоксона. Для категориальных данных использовали точный критерий Фишера или критерий χ^2 . При наличии различий применяли двусторонний критерий. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Анализ проводили с помощью пакета программ статистической обработки данных SPSS версии 18.0 (SPSS, Inc., Чикаго, шт. Иллинойс).

Благодарность. Авторы выражают благодарность Barbara Broll, Irina Turkin, Anne Huster, Samira Schiwiek, и Jutta Beilker за экспертную техническую помощь. Исследование было поддержано компанией Genzyme Europe B.V., но при этом компания не принимала участия в дизайне и проведении исследования, сборе данных, анализе и интерпретации результатов, подготовке, пересмотре и одобрении рукописи. Все участники исследования были независимы от финансирующей организации. Е.В. получал поддержку от Heisenberg professorship from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Br1589/8–2).

Обнародованию подлежат гонорар спикера и компенсация аккомодационных расходов от компании Genzyme Corporation.

F.W., J.K., M.N., C.W., T.D., S.C.K. и Е.В. получали гонорары лекторов от компании Genzyme и Shire Corporation. F.W. и C.W. являются членами Fabry Registry European Board of Advisors и получали гонорары спикеров и компенсацию аккомодационных расходов. Исследовательские гранты были выделены компаниями Genzyme и Shire Corporations соответствующим институтам (Wuerzburg и Muenster). N.Ü. получил гонорар спикера и компенсацию аккомодационных расходов от компании Genzyme Corporation и Shire Corporation. M.L. получил гонорар спикера и компенсацию аккомодационных расходов от компании Genzyme Corporation. A.K. и C.S. получили гонорары спикеров и компенсацию аккомодационных расходов от компании Genzyme Corporation. S.S. заявил о своей деятельности в качестве советника в консультативном комитете компании Genzyme.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Desnick R., Ionnou Y., Eng C. Fabry disease: alpha galactosidase A deficiency. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Ed. by Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., New York, McGraw-Hill, 1995, pp. 2741–2784.
2. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372:1427–35.
3. Desnick R.J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338–46.
4. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S. et al. Fabry Disease Clinical Trial Study Group: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77–86.
5. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. et al. International Collaborative FabryDisease Study Group: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9–16.
6. Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J. et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94:153–8.
7. Mehta A., Beck M., Elliott P. et al. Fabry Outcome Survey investigators: Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: An analysis of registry data. *Lancet* 2009;374:1986–96.
8. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743–9.
9. Wraith J.E., Tylki-Szymanska A., Guffon N. et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: An international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* 2008;152:563–70.
10. Tsuboi K., Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet Med* 2012;14:779–86.
11. Linthorst G.E., Germain D.P., Hollak C.E. et al. European Medicines Agency: Expert opinion on temporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT). *Mol Genet Metab* 2011;102:99–102.
12. Pisani A., Spinelli L., Visciano B. et al. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *JIMD Rep* 2013;9:41–8.
13. Smid B.E., Rombach S.M., Aerts J.M. et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:69.
14. Weidemann F., Breunig F., Beer M. et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: A prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108:1299–301.
15. Weidemann F., Niemann M., Breunig F. et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524–9.
16. Feriozzi S., Torras J., Cybulla M. et al. FOS Investigators: The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:60–9.
17. Germain D.P., Waldek S., Banikazemi M. et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547–57.
18. West M., Nicholls K., Mehta A. et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1132–9.
19. Najafian B., Svarstad E., Bostad L. et al. Progressive podocyte injury and globotriaosyl-ceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011;79:663–70.
20. Gansevoort R.T., de Jong P.E. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:465–8.
21. Miettinen H., Haffner S.M., Lehto S. et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033–9.
22. de Zeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2100–5.
23. Linthorst G.E., Hollak C.E., Donker-Koopman W.E. et al. Enzyme therapy for Fabry disease: Neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004;66:1589–95.
24. Tanaka A., Takeda T., Hoshina T. et al. Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalsidase beta but not agalsidase alpha. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 (Suppl 3):249–52.
25. Helal I., Fick-Brosnahan G.M., Reed-Gitomer B., Schrier R.W. Glomerular hyperfiltration: Definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:293–300.
26. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
27. Von Korff M., Ormel J., Keefe F.J., Dworkin S.F. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992;50:133–49.
28. Sommer C., Richter H., Rogauch J.P. et al. A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: A study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). *BMC Neurol* 2011;11:104.
29. Rolke R., Baron R., Maier C. et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231–43.
30. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group: The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953–9.
31. Giannini E.H., Mehta A.B., Hilz M.J. et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010;99:283–90.
32. Whybra C., Kampmann C., Krummenauer F. et al. Severity Score Index: A new instrument for quantifying the Anderson- Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004;65:299–307.

Свобода движения Жизнь без боли Уверенность в результате

1994

Гемифациальный спазм

1994

Блефароспазм

1994

Цервикальная дистония

1999

ДЦП

2009

Постинсультная спастичность

2012

Хроническая мигрень

2012

Нейрогенная гиперпативность детрузора

2013

Идиопатическая гиперпативность мочевого пузыря

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ботокс® (Комплекс ботулинический токсин типа А-гемагглютинин)

Регистрационный номер П N011936/01. **Лекарственная форма:** Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 ЕД. **Показания к применению:** блефароспазм; гемифациальный спазм; цервикальная дистония (спастическая кривошея); фокальная спастичность; ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении; запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт; страбизм (косоглазие); дисфункция мочевого пузыря: идиопатическая гиперпативность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинэргической терапии, недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперпативностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субинфарктного повреждения спинного мозга или рассеянного склероза; облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрени), при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости; временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых. **Способ применения и дозы.** Для получения полной информации обратитесь к полной инструкции по применению препарата. Восстановление препарата Ботокс® производится только 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Восстановленный Ботокс® может храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С в течение 24 часов. Единицы действия ботулинического токсина в различных препаратах не взаимозаменяемы. Рекомендованные дозы, выраженные в единицах действия для препарата Ботокс®, отличаются от таковых у других препаратов ботулинического токсина. Инъекции препарата Ботокс® должен осуществлять квалифицированный врач, прошедший курс специальной подготовки и получивший разрешение фирмы-производителя. Допускается проведение инъекций амбулаторно в условиях процедурного кабинета. Доза препарата Ботокс® для инъекций определяется индивидуально у каждого пациента в соответствии с выраженностью и локализацией мышечной гиперпативности. В некоторых случаях для более точного установления локализации патологического процесса используется электромиография (ЭМГ). **Лечение блефароспазма и гемифациального спазма:** начальная доза составляет 1,25-2,5 ЕД препарата в каждую точку введения. Суммарная начальная доза не должна превышать 25 ЕД с каждой стороны. При лечении блефароспазма суммарная доза препарата Ботокс® за 12 недель не должна превышать 100 ЕД. **Лечение цервикальной дистонии (спастической кривошеи):** доза, вводимая в каждую точку, не должна быть более 50 ЕД. В грудно-ключично-сосцевидную мышцу вводят не более 100 ЕД препарата. Для уменьшения риска дисфазии не рекомендуется двустороннее введение препарата в грудно-ключично-сосцевидную мышцу. Суммарная доза препарата во время первой процедуры не должна превышать 200 ЕД, при последующих курсах дозу корректируют с учетом ответа на начальное лечение. При любом разовом введении не следует превышать общую дозу 300 ЕД. **Лечение фокальной спастичности у детей с детским церебральным параличом:** при гемиплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность. При диплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. Общая доза не должна превышать 200 ЕД. **Лечение фокальной спастичности запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт:** в клинических исследованиях на один курс лечения использовали дозы от 200 до 240 ЕД, распределенные между выбранными мышцами. У больных с фокальной спастичностью Ботокс® используется в комбинации со стандартной схемой лечения. Препарат не предназначен для использования в качестве замены этих методов лечения. **Лечение страбизма (косоглазия):** максимальная рекомендованная доза для однократного введения в любую мышцу при лечении косоглазия составляет 25 ЕД. **Дисфункция мочевого пузыря:** введение препарата Ботокс® для лечения недержания мочи должно проводиться только врачам, имеющим опыт диагностики и лечения дисфункции мочевого пузыря (например, урологи или урогинекологи). **Гиперпативность мочевого пузыря:** рекомендуемая доза препарата Ботокс® составляет 100 ЕД в виде 0,5 мл (5 ЕД) инъекций в 20 точек детрузора. Разведенный Ботокс® (100 ЕД/10 мл) вводят в мышцу-детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочевого пузыря. **Лечение хронической мигрени:** рекомендованная доза составляет 155-195 ЕД. Препарат вводят внутримышечно с помощью иглы 30G длиной 1,27 мм (0,1 мл) 5 ЕД в 31-39 точек. Инъекции должны распределяться между 7 определенными мышечными областями головы/шеи. **Побочное действие.** По данным клинических исследований, следует ожидать следующую частоту развития нежелательных реакций в зависимости от показаний к применению: блефароспазм – 35%, цервикальная дистония – 28%, детский церебральный паралич – 17%, фокальная спастичность запястья и кисти вследствие инсульта – 16%, гиперпативность мочевого пузыря – 26% после первой процедуры и 22% после проведения второй процедуры, нейрогенная гиперпативность детрузора – 32% при первом применении, 18% при повторном применении препарата, хроническая мигрень – 26% при первой инъекции, 11% при повторном введении. **Нежелательные реакции (частота $\geq 1/10$ – $\geq 1/100$, $\geq 1/1000$). Блефароспазм/гемифациальный спазм:** блефароптоз, точечный кератит, лагофтальм, сухость в глазах, фотофобия и повышенное слезоотделение, раздражение глаз, экхимозы,

раздражение и отек кожи лица. **Цервикальная дистония (спастическая кривошея):** ринит и инфекции верхних дыхательных путей, головокружение, гипертонус, гипестезия, соннолелция и головная боль, дисфагия, сухость во рту и тошнота, мышечная слабость, скованность и болезненность движений, боль, астенция, гриппоподобный синдром, общее недомогание. **Фокальная спастичность у детей с детским церебральным параличом:** вирусные инфекции и инфекционный отит, соннолелция, нарушения походки и парестезии, сыпь, миалгия, мышечная слабость и боли в конечностях, недержание мочи, падения, недомогание, боль в месте инъекции и астенция. **Фокальная спастичность запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт:** гипертонус, экхимозы и пурпура, боли в конечностях и мышечная слабость, боль в месте инъекции, лихорадка, гриппоподобный синдром, кровоизлияние в месте инъекции и раздражение кожи в месте инъекции. **Страбизм (косоглазие):** пот, нарушения движения глазного яблока. **Гиперпативность мочевого пузыря:** инфекции мочевого пузыря, бактериурия, дизурия, задержка мочеиспускания, увеличенный остаточный объем мочи, полиактурия, лейкоцитурия. **Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперпативностью детрузора:** инфекции мочевого пузыря, бессонница, запор, мышечная слабость, спазмы в мышцах, задержка мочи, гематурия, дизурия, дивертикул мочевого пузыря, утомляемость, нарушения походки, автономная дисрефлексия, падение. **Хроническая мигрень:** головная боль, мигрень, парез мимических мышц, блефароптоз, зуд, сыпь, боль в шее, миалгия, костно-мышечная боль, скованность мышц и суставов, мышечные спазмы, напряженность мышц и мышечная слабость, боль в месте инъекции. **Противопоказания.** Общие: гиперчувствительность в анамнезе к любому компоненту препарата, воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции (инъекций), острая фаза инфекционных заболеваний, беременность и лактация; блефароспазм и коррекция морщин верхней трети лица: выраженный гравитационный птоз тканей лица, выраженные «гусиные лапки» в области верхних и нижних век. **Дисфункция мочевого пузыря:** инфекция мочевого пузыря на момент лечения, острая задержка мочи на момент лечения в отсутствие стандартной катетеризации, отказ/невозможность пациента пройти при необходимости катетеризацию мочевого пузыря после лечения. **Особые указания.** Ботокс® применяется в специализированных медицинских учреждениях. Препарат хранится в отдельной закрытой маркированной коробке в холодильнике. Сразу же после проведения инъекций раствор препарата, оставшийся во флаконе или шприце, должен быть инактивирован раствором гипохлорита натрия (0,5%). В случаях предшествующего лечению хирургического вмешательства в области лица временной интервал между хирургической операцией и введением препарата Ботокс® должен составлять не менее 3-х месяцев. Не следует превышать рекомендованные дозы и частоту введения препарата Ботокс®, было сообщено о развитии серьезных и/или немедленных реакций гиперчувствительности на фоне применения препарата Ботокс®, таких как анафилактический шок, крапивница, отек слизистых тканей или диспноэ. В случае развития таких реакций дальнейшее введение препарата Ботокс® должно быть прекращено и немедленно начата соответствующая медикаментозная терапия, в частности эпинефрин. Клинические флюктуации при повторном применении препарата Ботокс® (как и для всех ботулинических токсинов) могут быть результатом различий в технике разведения препарата, интервалах между инъекциями и инъекируемыми мышцами, а также небольших колебаний значений активности препарата, определяемой биологическим методом. Ботокс® следует применять с осторожностью при выраженной слабости или атрофии мышц, на которую направлено действие препарата. Ботокс® необходимо применять с осторожностью при лечении больных с периферическими моторными нейрональными заболеваниями (например, боковым амиотрофическим склерозом или моторной нейропатией). Ботокс® следует применять с крайней осторожностью в под постоянным контролем у пациентов с неврологическими патологиями, имеющих субклинические или клинические признаки нарушения нервно-мышечной передачи, например при миастении или синдроме Ламбурга-Итона; у этой группы больных повышена чувствительность к данному препарату, что может приводить к развитию выраженной мышечной слабости. Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями могут составлять группу риска возникновения клинически выраженных системных эффектов, включая тяжелую дисфагию и нарушения дыхания, при введении обычных доз препарата Ботокс®; лечение таких больных должно проводиться с осторожностью. **Форма выпуска:** по 100 ЕД во флаконе. **Условия хранения:** препарат транспортируется и хранится при температуре 2-8 °С или в морозильной камере при температуре минус 5 °С и ниже в закрытых, опечатанных и маркированных емкостях в местах, недоступных для детей. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Особенности применения: для использования в специализированных медицинских учреждениях. **Производитель:** Allergan Фармасьютикалз Айрланд, Каслбар Роуд, Вестпорт, Ко. Mayo, Ирландия. **Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии можно по адресу:** ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холдинательный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4. Тел.: +7(495) 778-98-25. Телефонный центр: 8-800-350-98-25 (звонок по России бесплатный). Факс: +7(495) 778-98-2, e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com. Сообщение о нежелательных явлениях следует направлять в адрес компании ООО «Аллерган СНГ САРЛ» по телефону +7 (495) 778-98-25, 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), факсу: +7 (495) 778-98-26 или по e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com

Практические вопросы ведения пациентов с хронической мигренью. Рекомендации российских экспертов

Н.В. Латышева^{1,2}, Е.Г. Филатова^{1,2}, Г.Р. Табеева¹, В.В. Осипова¹,
А.Р. Артеменко¹, С.В. Тарасова³, Ю.Э. Азимова⁴, З. Кацарава⁵

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 4;

² Клиника головной боли академика Александра Вейна; Россия, 125130, Москва, Старопетровский пр-д, 10б;

³ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина; Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159;

⁴ Университетская клиника головной боли; Россия, 129090, Москва, Протопоповский пер., 17, стр. 3;

⁵ отделение неврологии Евангелической больницы г. Унна; Германия, 59423, Унна, Holbeinstrasse, 10

Контакты: Нина Владимировна Латышева ninalat@gmail.com

В последние годы достигнуты значительные успехи мировой медицины в понимании причин и механизмов развития, а также в уточнении диагностических критериев и изучении терапевтических подходов при хронической мигрени (ХМ). В то же время это широко распространенное заболевание плохо распознается врачами и редко диагностируется. Кроме того, отсутствует общепринятый документ, регламентирующий лечение пациентов с ХМ, отличающихся выраженной дезадаптацией вследствие высокой частоты тяжелых приступов головной боли (ГБ), коморбидных психических и соматических расстройств, частого злоупотребления обезболивающими лекарствами, а также низкой приверженностью к профилактической терапии. В нашей стране, как и в других странах, специалистами накоплен собственный уникальный опыт по лечению таких труднокурабельных пациентов, в том числе ботулиническим токсином типа А — представителем новейшего поколения зарегистрированных лекарственных средств с доказанной эффективностью при ХМ. В статье представлены Рекомендации российских специалистов по ведению пациентов с ХМ, согласованные на Совете экспертов по ХМ (12 ноября 2014 г., Москва), в том числе по срокам лечения, правилам отмены и замены лекарственных препаратов и некоторым другим особенностям, в соответствии с современными мировыми представлениями о патогенезе и лечении данного заболевания, а также накопленным опытом по ведению пациентов с ХМ в нашей стране.

Ключевые слова: хроническая мигрень, рефрактерная мигрень, профилактическое лечение, ботулинический токсин типа А, рекомендации российских экспертов, Ботокс, лекарственно-индуцированная головная боль, детоксикация, диагностика, правила лечения

DOI: 10.17 650/2222-8721-2015-5-3-31-36

Practical issues of management of patients with chronic migraine. Recommendations from Russian experts

N.V. Latysheva^{1,2}, E.G. Filatova^{1,2}, G.R. Tabeeva¹, V.V. Osipova¹, A.R. Artemenko¹, S.V. Tarasova³, Y.E. Azimova⁴, Z. Katsarava⁵

¹ SBEI HPE "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of Russia; 4 bldg, 2 B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia;

² Alexander Vein's Headache Clinic; 10b Staropetrovsky proezd, Moscow, 125130, Russia;

³ V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159 Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia;

⁴ University Headache Clinic; 3 Bldg, 17 Protopopovsky per., Moscow, 129090, Russia;

⁵ Department of Neurology, Unna Evangelic Hospital; 10 Holbeinstrasse, Unna, 59423, Germany

The world medicine has achieved considerable advances over the last years in understanding of causes and pathogenesis as well as in specification of diagnostics criteria and studies of therapeutic approaches at chronic migraine (CM). Meantime this widespread disease is badly recognized by the physicians and diagnosed seldom. In addition, there is no generally accepted document, regulating the treatment of patients with CM, who are peculiar by their express deadaptation due to high frequency of severe attacks of the headache (HA), co-morbid psychic and somatic disorders, frequent abuse of analgetic drugs and low adherence to preventive therapy. The specialists of our country, like in other countries, gained their own unique expertise in management of such patients, who are hard to cure, including by botulinum A toxin — representative of the state-of-the-art generation of the registered drugs with the proven efficiency against CM. The article sets out the Recommendation from the Russian specialists as to management of the patients with CM, approved by the meeting of CM Expert Board (on November 12, 2014, Moscow), including with respect to time of treatment, rules of withdrawal and replacement of drugs and some other features, in compliance with modern world concepts on pathogenesis and treatment of such disease and expertise gained in managing patients with CM in our country.

Key words: chronic migraine, refractory migraine, preventive treatment, botulinum A toxin, recommendations from Russian experts, Botox, medically induced pain, detoxication, diagnostics, treatment rules

Во всем мире мигрень является 3-й по распространенности причиной инвалидности, связанной с неврологическим заболеванием. Мигрень занимает у женщин 4-е место, а в общей популяции 7-е место среди причин нарушения трудоспособности [1–3]. Мигрень является пароксизмальным расстройством, а частота приступов в большой степени зависит от множества внешних факторов. Ежегодно у 3 % пациентов с мигренью с эпизодическими приступами мигрени без ауры или мигрени с аурой происходит прогрессирование заболевания в виде учащения приступов и развития хронической мигрени (ХМ) [4]. В общей популяции распространенность ХМ составляет около 2,0 %, в РФ – 6,8 % [5, 6].

Факторы риска хронизации мигрени можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые [7–9]. К первым относятся пол, возраст, уровень образования, травмы головы. При разработке схемы лечения пациентов с частыми приступами мигрени важно оценить наличие и выраженность таких модифицируемых факторов риска, как исходная частота приступов головной боли (ГБ), наличие депрессии, тревожного расстройства, ожирения, храпа, злоупотребления препаратами для купирования ГБ, стрессовой ситуации, а также качество сна. В частности, частота приступов мигрени является важным прогностическим фактором для дальнейшей хронизации мигрени. Было показано, что при высокой частоте приступов (10–14 дней ГБ в месяц) уже в течение года у 13 % пациентов произойдет дальнейшее учащение приступов мигрени [10] и ее переход в ХМ. Именно поэтому эпизодическая мигрень с частыми приступами требует незамедлительно-го профилактического лечения.

В последней редакции Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-III) (бета-версия) критерии ХМ были изменены.

Диагностические критерии ХМ по МКГБ-III бета [11]

А. ГБ (подобная ГБ напряжения и/или мигренеподобная), возникающая 15 или более дней в месяц, в течение не менее 3 мес и отвечающая критериям В и С.

В. Развивается у пациентов, у которых было, по меньшей мере, 5 приступов, удовлетворяющих критериям В–D для 1.1. Мигрени без ауры и/или критериям В–С для 1.2. Мигрени с аурой.

С. ГБ, возникающая 8 или более дней в месяц в течение не менее 3 мес, удовлетворяет как минимум одному из следующих пунктов:

1. Критериям С и D для 1.1. Мигрени без ауры.
2. Критериям В и С для 1.2. Мигрени с аурой.
3. Расценивается пациентом как приступ мигрени, прерванный или облегчаемый триптаном или алкалоидами спорыньи.

D. Не соответствует другим диагнозам МКГБ-III.

По мере хронизации мигрени нарастает устойчивость боли к анальгетикам и препаратам для профи-

лактического лечения, ХМ становится трудной для лечения формой ГБ [12]. В России ХМ не входит в список официальных причин инвалидности, несмотря на то, что неоднократно было показано, что качество жизни у пациентов с ХМ значительно снижено [13, 14]. Кроме того, при ХМ нарастает и частота коморбидных психических и соматических заболеваний по сравнению с эпизодической мигренью [15].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в сфере профилактического лечения мигрени, у большого числа пациентов наблюдается устойчивость к лечению даже в случае терапии, проводимой в соответствии с международными рекомендациями [16]. Кроме того, было показано, что адекватное лечение получает лишь очень небольшая доля пациентов с мигренью, что способствует ее хронизации. Американские исследователи убедительно продемонстрировали, что менее 5 % пациентов с ХМ прошли весь путь от обращения к специалисту до постановки правильного диагноза и назначения оптимального лечения [17].

В лечении ХМ крайне актуальна и проблема приверженности к лечению — соблюдения пациентами всех правил приема лекарственных препаратов. Но даже в случае назначения правильного лечения лишь очень скромный процент пациентов придерживается правил приема лекарств на протяжении всего длительного периода лечения. Так, 86 % пациентов в этот период самостоятельно прекращают прием назначенных лекарственных препаратов. Из половины этих пациентов, которые возобновляют лечение или начинают прием другого препарата после повторной консультации врача, 87 % снова прекращают лечение в течение года [18]. В то же время регресс центральной сенситизации — основного патофизиологического механизма хронической боли, оцениваемый по нормализации болевой перцепции — происходит постепенно в течение не менее 1 года, что было доказано динамикой болевых порогов при ХМ с лекарственным абюзом после курса детоксикационной терапии на фоне профилактического лечения [19].

Высокая распространенность ХМ и значительные сложности, связанные с ее лечением, обусловили необходимость постоянного поиска и совершенствования методов ее лечения.

Ботулинический токсин типа А в лечении ХМ

Последним приобретением в семействе препаратов для лечения ХМ стал ботулинический токсин типа А (БТА). В 2010 г. в ходе программы широкомасштабных исследований PREEMPT (Комплексная клиническая программа Исследования по оценке профилактической терапии мигрени III фазы (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) была доказана эффективность и безопасность БТА (препарат Ботокс®) в лечении пациентов с ХМ, также был предложен необходимый протокол инъекций [20, 21]. В России

препарат получил одобрение для лечения ХМ у взрослых в декабре 2012 г. В ходе программы клинических испытаний PREEMPT было показано, что применение Ботокса приводит к достоверному улучшению по основным тестируемым клиническим показателям, улучшению работоспособности пациентов, снижению психологического дистресса и улучшению качества жизни. Так, значимо снижалось число дней с ГБ (на 11,7 дня в месяц), частота приступов мигрени (на 11,2 дня в месяц) и число дней умеренной/интенсивной ГБ (на 10,7 дня в месяц). У 47,1 % пациентов произошло урежение частоты ГБ на 50 %, а у 71,4 % пациентов частота ГБ уменьшилась на 30 %. В ходе программы PREEMPT был сделан вывод о том, что Ботокс является эффективным и безопасным методом лечения ХМ.

Ботокс в лечении ХМ в сочетании с лекарственно-индуцированной ГБ

В ходе программы PREEMPT также показана высокая эффективность и безопасность Ботокса в терапии пациентов с ХМ с лекарственным абюзом (при избыточном применении лекарственных препаратов для купирования ГБ), когда пациенты страдают от ХМ и лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ) — наиболее устойчивой к лечению формы хронической ГБ.

ЛИГБ определяется как ГБ с частотой более 15 дней в месяц, ассоциированная со злоупотреблением препаратами для купирования ГБ — приемом простых анальгетиков чаще 15 дней в месяц, комбинированных анальгетиков, триптанов, эрготаминов или опиатов чаще 10 дней в месяц. В ходе многочисленных исследований была продемонстрирована необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению этой формы ГБ [22]. Такая программа должна включать в себя обучение пациентов, проведение детоксикации (контролируемой отмены злоупотребляемого препарата), подбор методов лечения хронической ГБ и профилактики рецидивов ЛИГБ, что зачастую требует участия врачей разных специальностей. Становится понятно, что за пределами специализированных центров по лечению ГБ такой подход малодостижим. Кроме того, было показано, что в идеальных условиях специализированной клиники вероятность успешной детоксикации не превышает 70 %. Через 6 мес лечения у 46–58 % пациентов происходит урежение до эпизодической ГБ [23, 24]. Однако вероятность возврата ЛИГБ уже через 1 год после детоксикации очень высока и составляет не менее 30 % (Рекомендации EFNS по лечению ЛИГБ, 2011 г.) [25].

В то же время в ходе исследований PREEMPT была продемонстрирована эффективность Ботокса в терапии больных ХМ с ЛИГБ: наблюдалось статистически значимое урежение ГБ (на 8,2 дня в месяц), а также снижение частоты мигрени, числа дней с умеренной/интенсивной ГБ, приступов мигрени и частоты использования триптанов [26]. Эффективность Боток-

са у пациентов с ХМ с ЛИГБ была сравнима с эффектом этого препарата во всей исследованной популяции больных ХМ. Таким образом, в некоторых случаях инъекции Ботокса могут использоваться для лечения ЛИГБ за пределами мультидисциплинарной программы ведения таких пациентов. Данный метод лечения позволит достичь эффекта у больных, которые не могут пройти детоксикацию, а повторные инъекции Ботокса обеспечат длительный контроль над ГБ.

В свете этих новых данных все большее число неврологов прибегают к использованию Ботокса в программах лечения пациентов с ХМ. По мере приобретения опыта выполнения инъекций и ведения таких пациентов накапливаются вопросы по отдельным аспектам такого лечения.

Ниже приведены Рекомендации российских экспертов по некоторым из наиболее актуальных вопросов ведения пациентов с ХМ, а также данные, на которых основаны эти рекомендации. Совет российских экспертов с международным участием был проведен 12 ноября 2014 г. в г. Москве. В работе Совета экспертов приняли участие к.м.н. Ю.Э. Азимова, д.м.н. А.Р. Артеменко, проф. З. Кацарава, к.м.н. Н.В. Латышева, д.м.н. В.В. Осипова, проф. Г.Р. Табеева, д.м.н. С.В. Тарасова, проф. Е.Г. Филатова. Материал статьи подготовлен к публикации Н.В. Латышевой.

Может ли Ботокс использоваться в качестве первой линии профилактического лечения ХМ?

В общем случае БТА (Ботокс®) назначается при неэффективности или непереносимости 2 курсов профилактического лечения таблетированными препаратами. Это означает, что некоторым пациентам Ботокс может быть предложен только после 6 мес безуспешного лечения таблетированными препаратами. В основном это больные, у которых наиболее вероятно наличие рефрактерной мигрени. Эффективность Ботокса оценивалась как высокая у пациентов с любой ХМ. Таким образом, задерживая введение Ботокса в программу лечения, мы можем ограничить его эффект, так как он будет использоваться в большей степени у больных, у которых мигрень изначально рефрактерна к лечению и, соответственно, у которых Ботокс также может показать меньшую эффективность. При этом будет отказано в инъекциях пациентам, эффект Ботокса у которых может быть более высоким.

В то же время эти рекомендации основаны не на данных по эффективности препарата, а исключительно на соображениях финансирования лечения и стандартах страховых компаний в зарубежных странах. Поскольку в России Ботокс при ХМ не попадает в список льготного лекарственного обеспечения, при желании пациента он может использоваться и на более ранних этапах лечения. Было показано, что безопасность и переносимость такого лечения при ХМ намного выше по сравнению с приемом лекар-

ственных препаратов (амитриптилина, топирамата и других рекомендованных препаратов). В частности, частота прекращения лечения ХМ вследствие побочных эффектов составила 24 % в случае приема топирамата и 17 % среди пациентов, получавших амитриптилин [27]. Похожая картина наблюдается и в случае приема препаратов вальпроевой кислоты — 27,6 % больных прекратили лечение преждевременно. В то же время частота отказа от лечения из-за побочных эффектов при применении Ботокса составила лишь 3,3 % [28].

Благоприятный профиль безопасности Ботокса позволил заключить, что этот препарат является безопасным методом лечения ХМ, который характеризуется хорошей переносимостью и крайне низкой частотой отказа пациентов от дальнейшего лечения [29].

БТА (Ботокс®) может использоваться в качестве профилактического препарата первой линии при наличии противопоказаний к приему таблетированных профилактических препаратов, а также совместно с назначением таких препаратов. Выбор БТА (Ботокс®) в качестве профилактического препарата первой линии при отсутствии противопоказаний к назначению таблетированных препаратов является правом пациента и возможен при наличии соответствующего желания у самого пациента.

Каковы критерии отмены профилактического лечения

Вопрос о выборе времени отмены проводимого профилактического лечения интересует многих врачей. Можно выделить несколько ситуаций, которые могут послужить причиной для прекращения профилактического лечения.

• Неэффективность проводимой терапии

Профилактическое лечение расценивается как неэффективное в случае, если клинически значимая эффективность не достигнута через 2 мес от начала приема препаратов для профилактического лечения ХМ из следующих классов:

а) бета-блокаторы (пропранолол до 240 мг, метопролол до 200 мг, атенолол до 100 мг, бисопролол до 10 мг);

б) антиконвульсанты (топирамат до 200 мг, вальпроевая кислота до 1500 мг);

в) антидепрессанты (амитриптилин до 150 мг, дулоксетин до 60 мг, венлафаксин до 150 мг);

г) кандесартан (16 мг);

д) две повторные процедуры инъекций Ботокса с интервалом в 12 нед (суммарная доза на каждую процедуру 155–195 единиц по протоколу PREEMPT).

В соответствии с принятыми в Европе стандартами продолжительность курса лечения каждым препаратом должна быть не менее 3 мес для определения его эффективности.

• Появление противопоказаний к любому используемому препарату.

• Эффективность проводимой терапии.

Когда можно прекратить терапию Ботоксом?

Существует несколько подходов к определению оптимального времени прекращения лечения Ботоксом.

• При неэффективности препарата. В данном контексте вопрос оценки эффективности профилактического лечения приобретает особую важность. Основным критерием при оценке эффективности профилактического лечения ХМ должно быть уменьшение числа дней с ГБ. Во многих исследованиях ХМ параметром эффективности лечения является урежение числа дней ГБ в месяц на 50 % и более. Этот показатель традиционно используется также при оценке эффективности лечения эпизодической мигрени. Однако ввиду значительно более высокой устойчивости ХМ к лечению по сравнению с эпизодической мигренью, а также более выраженного нарушения качества жизни при этой форме ГБ в настоящее время критерием эффективности лечения ХМ предложено считать урежение ГБ на 30 % от исходного уровня [30].

Клинически значимым эффектом является уменьшение числа дней с ГБ на 50 % и более, а среди пациентов с ХМ — уменьшение числа дней с ГБ на 30 % и более. При этом средняя длительность профилактического лечения ХМ составляет не менее 1 года. Это особенно актуально в случае наличия ЛИГБ.

• Терапию Ботоксом также можно прекратить в случае эффективности профилактического лечения и трансформации ХМ в эпизодическую мигрень.

В частности, британские рекомендации, которые дают возможность льготного обеспечения Ботоксом пациентов с ХМ в Соединенном Королевстве, предписывают прекращение терапии в случае, если наблюдается обратная трансформация ХМ в эпизодическую и сохранение такого характера мигрени на протяжении 3 мес подряд. Все остальные пациенты имеют возможность продолжить лечение Ботоксом [31].

В России отмена профилактического лечения в данном случае всегда является решением, которое должно приниматься врачом и пациентом совместно. Эксперты не рекомендуют прекращать профилактическое лечение больным, у которых ГБ наблюдается более 4 дней в месяц.

Кроме того, в ходе программы PREEMPT, в которой проводилось длительное лечение Ботоксом пациентов с ХМ (5 повторных процедур инъекций на протяжении 56 нед), было показано, что в группе пациентов, которые с начала исследования получали Ботокс, урежение частоты ГБ на 50 % наблюдалось достоверно чаще, чем у пациентов, получавших Ботокс только во II фазе исследования (т.е. на протяжении только 32 нед) [26]. Эти данные продемонстрировали нарастание эффекта в ходе повторных инъекций препарата. Таким образом, было показано, что длительная терапия Ботоксом может постепенно привести

к трансформации ХМ в эпизодическую мигрень у большого числа пациентов с мигренью, устойчивой к лечению.

Кроме того, недавно были получены очень интересные данные по дополнительным преимуществам длительной терапии Ботоксом. В частности, было показано, что лечение Ботоксом приводит к урежению мигрени и уменьшению выраженности тревоги и депрессии у пациентов с ХМ — факторов, которые лежат в основе хронизации мигрени у большого числа пациентов и являются одной из основных причин рецидивов хронической ГБ после отмены лечения [32, 33].

В случае эффективности проводимой терапии Ботоксом лечение рекомендуется прекращать только в случае устойчивого урежения мигрени (не более 4 дней ГБ в месяц на протяжении 3 мес и более).

В каких случаях может применяться комбинация профилактических препаратов?

Несмотря на отсутствие доказательных исследований, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность комбинации профилактических средств у пациентов с ХМ, клинический опыт экспертов подтверждает большую эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией препаратами для профилактического лечения. По мнению экспертов, показаниями для назначения комбинированного профилактического лечения могут быть:

- рефрактерная мигрень. В соответствии с современными критериями, мигрень считается рефрактерной [16], если отсутствует эффект или имеются противопоказания к профилактическому лечению не менее чем 3 перечисленными выше рекомендованными препаратами, применяемыми в адекватных дозах на протяжении не менее 3 мес каждый;
- наличие клинически значимых коморбидных расстройств (депрессия, тревожное расстройство, нарушение сна, другие хронические болевые синдромы). Во многом опасения, связанные с назначением комбинации препаратов для профилактического лечения мигрени, связаны с высокой вероятностью суммации их побочных эффектов. В частности, комбинация амитриптилина и топирамата у пациентов с устойчивой к лечению ХМ и ЛИГБ может привести к значительному нарушению самочувствия, несмотря на потенциально более высокую эффективность по сравнению с монотерапией одним из этих препаратов. В этом свете оптимальной выглядит комбинация препарата из одного из классов, одобренных для профилактического лечения ХМ, и БТА. В программе PREEMPT была убедительно продемонстрирована низкая частота побочных эффектов при терапии Ботоксом и высокая приверженность пациентов к лечению.

Возможность введения меньших доз и увеличенных интервалов введения препарата Ботокс, чем отражено в инструкции по применению

Эксперты не рекомендуют введение меньших доз препарата Ботокс, отклонение от парадигмы PREEMPT, а также удлинение интервала между процедурами инъекций, так как отсутствует доказательная база для таких режимов введения препарата. Отклонение от протокола PREEMPT может снизить эффект лечения ХМ.

Другие препараты БТА, используемые в качестве профилактического лечения ХМ

В настоящее время 2 из 5 представленных в РФ препаратов БТА, зарегистрированы для профилактического лечения ХМ: Ботокс® и Лантокс®. При этом только у Ботокса имеется доказательная база, основанная на результатах крупных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований (программа PREEMPT).

В связи с отсутствием льготного лекарственного обеспечения пациентов с ХМ экономические причины могут вынудить больных использовать другие ботулинические токсины, эффективность и безопасность которых для лечения ХМ изучена в меньшей степени или не исследовалась вообще. В связи с отсутствием обширной доказательной базы по лечению ХМ и ЛИГБ у большинства препаратов БТА эксперты рекомендуют использовать Ботокс для лечения таких пациентов.

Рекомендации экспертов

- Препарат Ботокс зарегистрирован для лечения ХМ, а его эффективность и безопасность подтверждена в рамках обширной программы исследований PREEMPT.
- Ботокс может использоваться в качестве профилактического препарата первой линии при наличии противопоказаний к приему таблетированных профилактических препаратов, при желании пациента, а также совместно с назначением таких препаратов.
- Профилактическое лечение ХМ может быть прекращено при неэффективности препарата после не менее чем 2 мес приема (при ХМ урежение числа дней с ГБ в месяц на 30 % и более), а также в случае достижения низкой частоты ГБ и сохранения ее на протяжении не менее 3 мес.
- Для лечения наиболее сложных пациентов с ХМ и ЛИГБ может использоваться комбинация лекарственных препаратов для профилактического лечения.
- Длительная терапия Ботоксом может постепенно привести к трансформации ХМ в эпизодическую мигрень у большого числа пациентов с мигренью, устойчивой к лечению.
- При лечении ХМ не рекомендуется отклоняться от протокола PREEMPT.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Murray C.J., Vos T., Lozano R. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380: 2197–223.
2. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
3. Steiner T.J., Stovner L.J., Birbeck G.L. Migraine: the seventh disabling. *J Headache Pain* 2013;14:1. doi: 10.1186/1129-2377-14-1
4. Bigal M.E., Serrano D., Buse D. et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157–68.
5. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012;32(5):373–81.
6. Natoli J.L., Manack A., Dean B. et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010;30: 599–609.
7. Bigal M.E., Lipton R.B. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006;46:1334–43.
8. Lipton R.B. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache* 2011;51:77–83.
9. Bigal M.E., Ferrari M., Silberstein S.D. et al. Migraine in the triptan era: lessons from epidemiology, pathophysiology, and clinical science. *Headache* 2009;49:21–33.
10. Katsarava Z., Buse D.C., Manack A.N. et al. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(1):86–92.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalalgia* 2013;15:629–808.
12. Negro A., Rocchietti-March M., Fiorillo M. et al. Chronic migraine: current concepts and ongoing treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1401–20.
13. Blumenfeld A.M., Varon S.F., Wilcox T.K. et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011;31(3):301–15.
14. Cole J.C., Lin P., Rupnow M.F. Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. *Cephalalgia* 2009;29:1180–7.
15. Buse D.C., Manack A.N., Fanning K.M. et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52(1):3–17.
16. Martelletti P., Katsarava Z., Lampl C. et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014;15:47. doi: 10.1186/1129-2377-15-47.
17. Lipton R.B., Serrano D., Holland S. et al. Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: effects of sex, income, and headache features. *Headache* 2013;53(1): 81–92.
18. Hepp Z., Dodick D.W., Varon S.F. et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):478–88.
19. Munksgaard S.B., Bendtsen L., Jensen R.H. Modulation of central sensitisation by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study. *Cephalalgia* 2013;33(7):444–53.
20. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Беломестова К.В. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(11):91–6. [Artemenko A.R., Kurenkov A.L., Belomestova K.V. Classification, diagnosis and treatment of chronic migraine: review of new data. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2013;113(11):91–6. (In Russ.)].
21. Aurora S.K., Winner P., Freeman M.C. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51(9):1358–73.
22. Garza I., Schwedt T.J. Diagnosis and management of chronic daily headache. *Semin Neurol* 2010;30:154–66.
23. Rossi P., Faroni J.V., Tassorelli C. et al. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain* 2013;14(1):10.
24. Bendtsen L., Munksgaard S., Tassorelli C. et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia* 2014;34(6):426–33.
25. Evers S., Jensen R. European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache-guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011;18(9):1115–21.
26. Silberstein S.D., Blumenfeld A.M., Cady R.K. et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013;331(1–2): 48–56.
27. Hepp Z., Bloudek L.M., Varon S.F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014;20(1):22–33.
28. Blumenfeld A.M., Schim J.D., Chippendale T.J. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008;48:210–20.
29. Mathew N.T. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache* 2006;46:1552–64.
30. Silberstein S., Tfelt-Hansen P., Dodick D.W. et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2008;28:484–95.
31. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. NICE technology appraisal guidance (Retrieved from <http://www.nice.org.uk/guidance/ta260>).
32. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Хроническая мигрень. М.: АБВ-пресс, 2012. 488 с. [Artemenko A.R., Kurenkov A.L. Chronic migraine. Moscow: ABV-press, 2012. 488 p. (In Russ.)].
33. Boudreau D.P., Grosberg B.M., McAllister P.J. et al. Prophylactic onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and comorbid depression: An open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety. *Int J Gen Med* 2015;9:79–86.

Динамика электрофизиологических параметров дистальной симметричной полинейропатии при беременности у женщин с сахарным диабетом 1-го типа

А.И. Порошниченко¹, А.О. Буршинов²

¹ ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр»; Россия, 390039, Рязань, ул. Интернациональная, 1и;

² ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Контакты: Александр Игоревич Порошниченко peyrogin@gmail.com

Цель исследования — оценка клинических и электронейромиографических параметров дистальной симметричной полинейропатии при беременности.

Материалы и методы. Обследованы 32 беременные женщины, страдающие сахарным диабетом 1-го типа. Признаки диабетической полинейропатии (ДПНП) выявлены у 87,5 % ($n = 28$) пациентов. Длительность диабета у пациентов с ДПНП варьировала от 1 до 30 лет (в среднем $11,0 \pm 6,4$ года). Дважды, при сроках беременности 15–16 и 32–33 нед, проводились оценка субъективных (по шкале NSS) и объективных (по шкале NDS) симптомов нейропатии, а также стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) малоберцовых, большеберцовых и икроножных нервов.

Результаты. С увеличением срока беременности отмечено нарастание субъективной и объективной симптоматики, указывающей на прогрессирование ДПНП, что проявлялось увеличением среднего балла по шкалам NSS и NDS ($p < 0,05$). При анализе параметров ЭНМГ во 2-й половине беременности отмечено статистически значимое снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов ($p < 0,05$) исследуемых нервов. Наиболее часто патологические изменения наблюдали в малоберцовых и икроножных нервах.

Выводы. Беременность оказывает неблагоприятное влияние на течение ДПНП, способствуя повреждению аксонов периферических нервов, прогрессированию неврологического дефицита и усилению субъективной нейропатической симптоматики.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет 1-го типа, диабетическая полинейропатия, электронейромиография, шкала NSS, шкала NDS, аксонопатия, демиелинизация, М-ответ, S-ответ, F-волна, скорость проведения импульса

DOI: 10.17 650/2222-8721-2015-5-3-37-41

Dynamics of electrophysiological parameters of distal symmetric polyneuropathy in the course of pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus

A.I. Poroshnichenko¹, A.O. Burshinov²

¹ Ryazan Department of State Budgetary Institution «Regional Clinical Perinatal Center»; 1i Internatsionalnaya St., Ryazan, 390039, Russia;

² State Budgetary Educational Institution of Higher Vocational Education «I.P. Pavlov Ryazan State Medical University» with Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltmaya St., Ryazan, 390026, Russia

Objective of the study: assessment of clinical and electroneuromyographic (ENMG) parameters of distal symmetric polyneuropathy during pregnancy.

Materials and methods. 32 pregnant women with type I diabetes mellitus were examined. Signs of diabetic polyneuropathy (DPNP) were revealed in 87.5 percent ($n = 28$) of patients. Duration of diabetes in patients with DPNP varied from 1 to 30 years (in average, 11.0 ± 6.4 years). Subjective (NSS scale) and objective assessment (NDS scale) of neuropathy symptoms, as well as the nerve conduction studies of the peroneal, tibial, and sural nerves were performed twice, on the 15–16 and 32–33 weeks of pregnancy.

Results. Increase in subjective and objective symptoms of polyneuropathy along the pregnancy according to NSS and NDS scales ($p < 0.05$), as well as significant decrease of CMAP and SNAP amplitudes ($p < 0.05$) in the second half of pregnancy, indicating the progression of the DPNP. The most frequent pathological changes were observed in the peroneal and sural nerves.

Conclusions. Pregnancy has an adverse effect on the course of the DPNP contributing to the axonal damage of peripheral nerves, progression of neurological impairment and aggravation of subjective neuropathic symptoms.

Key words: pregnancy, type 1 diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, electromyography, NSS scale, NDS scale, axonopathy, demyelination, CMAP, SNAP, F-wave, nerve conduction study

Введение

Осложнения сахарного диабета (СД) — актуальная проблема современной медицины, так как они об-

условливают высокий уровень инвалидизации и смертности больных [1]. Наличие у беременной СД представляет опасность не только для здоровья женщины,

но и для ее потомства, поскольку часто приводит к порокам развития, увеличивает перинатальную заболеваемость и смертность [2]. СД встречается у беременных с частотой 3–3,5 % [3] и представлен, как правило, СД 1-го типа (СД 1); СД 2-го типа у беременных встречается реже, так как в основном дебютирует после 35 лет, когда большинство женщин уже не планируют реализовать свою репродуктивную функцию [4, 5].

Поражение нервной системы при СД встречается с высоким постоянством и обнаруживается, по данным разных авторов, у 30–90 % [6–9]. Хроническая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия — наиболее частая форма поражения нервной системы при СД, встречается у 82 % беременных с СД 1 [10]. Электронейромиография (ЭНМГ) является основным дополнительным методом в диагностике полинейропатии, позволяющим оценить функциональное состояние периферических нервов, диагностировать субклиническую патологию [11], отследить состояние нервных волокон в динамике [12]. Сведения о влиянии беременности на течение диабетической полинейропатии (ДПНП) в литературе единичны, в связи с чем требуется проведение исследований по диагностике ранних неврологических осложнений СД у этой категории больных.

Цель исследования — оценка клинических и электронейромиографических параметров дистальной симметричной полинейропатии в 1-й и 2-й половинах беременности.

Материалы и методы

Все беременные, страдающие СД 1, относятся к группе высокого риска, в связи с чем направляются на консультацию в перинатальный центр для определения тактики ведения беременности. В основу работы положен анализ функционального состояния периферических нервов 28 беременных женщин с СД 1 (основная группа), имеющих клинические и/или электрофизиологические признаки дистальной симметричной полинейропатии нижних конечностей. Средний возраст женщин составил $25,4 \pm 2,7$ года (22–35 лет). Длительность диабета варьировала от 1 до 30 лет (в среднем $11,0 \pm 6,4$ года). У всех обследуемых пациентов диагностирован СД среднетяжелого и тяжелого течения в стадии субкомпенсации или декомпенсации. Первобеременных было 15, повторнобеременных — 13. Следует отметить, что общее число обратившихся и обследованных женщин, страдающих СД 1, составило 32. У 4 женщин при первичном обследовании признаков ДПНП (клинических и электрофизиологических) не выявили, поэтому в дальнейшем в исследовании они не участвовали. Группу сравнения составили 20 беременных, сопоставимых по возрасту ($26,1 \pm 2,6$ года), по счету беременности (11 первобеременных и 9 повторнобеременных) и не страдающих СД. Все пациентки прошли клинико-лабораторное

обследование в условиях консультативно-диагностической поликлиники перинатального центра. Дважды в месяц женщины осматривались эндокринологом, определялась степень тяжести СД, проводилась коррекция инсулинотерапии. Ежемесячно невролог оценивал неврологический статус с целью выявления неврологических осложнений диабета и проведения своевременного лечения. Критерием диагностики ДПНП служили жалобы пациенток, данные исследования чувствительной сферы и сухожильных рефлексов, а также стимуляционная ЭНМГ.

Жалобы пациенток изучались с помощью шкалы Нейропатического симптоматического счета (NSS) [13]. В зависимости от локализации жалоб, времени их возникновения рассчитывали количество баллов, определяющее степень выраженности ДПНП у обследованных пациенток: 0–2 балла расценивали как норму, при умеренной нейропатии показатель шкалы равнялся 3–4 баллам, при выраженной — 5–6 баллам, при тяжелой — 7–9 баллам. Шкала позволяла унифицировать субъективную оценку симптомов нейропатии. Для обработки объективных клинических данных применяли шкалу Нейропатического дисфункционального счета (NDS) [13] с количественной оценкой уровня нарушений тактильной, болевой, температурной и вибрационной чувствительности, сохранности коленных и ахилловых рефлексов. В норме показатель шкалы равен 0–4 баллам, при умеренной ДПНП — 5–13 баллам, при выраженной — 14–28 баллам. Оценку тактильной чувствительности проводили с использованием 10-граммового монофиламента, температурной — с помощью инструмента Thip-term, вибрационной — с помощью градуированного камертона Riedel-Seiffer (128 Гц), болевой — с помощью неврологической иглы (инструмент Neuropen), исследование коленных и ахилловых рефлексов — с помощью неврологического молоточка.

Исследование функционального состояния периферического нейромоторного аппарата проводили методом стимуляционной ЭНМГ с помощью 2-канального цифрового нейрофизиологического многофункционального компьютерного комплекса «Нейро-МВП-Микро» («Нейрософт», Иваново). ЭНМГ проводили всем беременным с СД 1 и в контрольной группе дважды за беременность: в 1-й половине (15–16 нед) и во 2-й половине (32–33 нед). Исследовали малоберцовые, большеберцовые, икроножные нервы поочередно с правой и левой стороны по стандартной методике [14]. С помощью компьютерной программы ЭНМГ-исследования определяли амплитуды моторных (М) и сенсорных (S) ответов нервов, показатели резидуальной латентности (РЛ), скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам в дистальных и проксимальных отделах (по F-волне). При исследовании F-волн учитывали среднюю амплитуду F-волны (F_{cp}), среднюю скорость

распространения возбуждения в проксимальных участках ($V_{пр}$), блоки F-волн в процентах. Патологическими изменениями ЭНМГ-параметров считали снижение СРВ по двигательным волокнам малоберцового и большеберцового нервов < 40 м/с, по чувствительным волокнам икроножного нерва < 40 м/с, снижение амплитуды М-ответа малоберцового и большеберцового нервов $< 3,5$ мВ, снижение амплитуды S-ответа икроножного нерва < 5 мкВ, удлинение РЛ малоберцового и большеберцового нервов > 3 мс [15].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы SPSS for Windows 13.0. Результаты представлены для нормального распределения данных в виде $M \pm \sigma$ (где M — среднее арифметическое, σ — среднее квадратичное отклонение), для распределения, отличного от нормального, как медианы и интерквартильные интервалы (25-й и 75-й процентиля) — $Me (Q1 - Q3)$. Для определения нормальности распределения выборки использовали критерий Шапиро—Уилка. При нормальном распределении количественных показателей для парных сравнений использовался t-критерий Стьюдента. В остальных случаях использовали непараметрические методы (для анализа несвязанных выборок критерий Манна—Уитни, для сравнения различий между связанными выборками критерий Вилкоксона). Описание качественных признаков проводили с помощью построения таблиц сопряженности. Определение достоверности различий качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также двустороннего точного теста Фишера в случае, если хотя бы в одной ячейке сопряженной таблицы ожидаемое значение было меньше 5. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все беременные с СД 1 находились в состоянии различной степени компенсации. Средний уровень гликированного гемоглобина в 1-й и 2-й половинах беременности не имел статистически значимых различий и составлял $8,0 \pm 1,8$ и $7,7 \pm 1,7$ % соответственно ($p = 0,414$), что свидетельствовало о достаточной коррекции углеводного обмена.

Из 32 беременных с СД 1 признаки ДППП выявлены у 28 (87,5 %). Опираясь на шкалу NSS, выявили, что субъективные симптомы нейропатии имелись у 14 (44,8 %) пациенток. Медиана шкалы на сроке 15 нед беременности составила 3 (0–5). При углубленном неврологическом осмотре и оценке объективной симптоматики по шкале NDS признаки нейропатии выявлены у 15 (46,9 %). Медиана шкалы на сроке 15 нед беременности составила 4,5 (3,0–8,75). Отмечено, что при использовании обеих шкал наличие полинейропатии выявили у 18 (56,3 %) пациенток. У оставшихся 10 (31,2 %) имелась субклиническая форма, диагностируемая только по данным ЭНМГ. К сроку беременности

32 нед количество жалоб у пациенток увеличилось в основном за счет появления болевого синдрома в дистальных отделах конечностей, в связи с чем медиана шкалы NSS сместилась до 3 (0–6,75) ($p = 0,002$). При неврологическом осмотре к этому сроку беременности у пациенток отмечалось расширение зон болевой и температурной гипестезии, появление гипералгезии в стопах, в связи с этим имело место смещение медианы шкалы NDS до 7,25 (4,0–10,75) ($p < 0,001$). Таким образом, беременность способствовала прогрессированию неврологического дефицита и ухудшению субъективного самочувствия у пациенток с ДППП.

Полученные при нейрофизиологическом обследовании данные позволяют определить патогенетические особенности поражения периферических нервов. Демиелинизирующий тип поражения нервных волокон проявлялся снижением СРВ по чувствительным и двигательным волокнам, аксональный — снижением амплитуд в сенсорных толстых волокнах (S-ответ) и потенциала действия моторного нерва (М-ответ) [16]. Из всех 28 пациенток у 8 выявлен аксональный тип поражения нервных волокон, у 20 — смешанный. Наличие той или иной формы полинейропатии зависело от длительности СД ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,016$, с использованием точного критерия Фишера). Так, из 14 беременных с длительностью заболевания < 10 лет у 7 имелась аксональная полинейропатия, у 7 — смешанная, а из 14 беременных с длительностью заболевания > 10 лет аксональная полинейропатия была только у 1; остальные 13 имели аксонально-демиелинизирующую полинейропатию. Данный факт можно расценивать как свидетельство в пользу первичного аксонального поражения периферических нервов и развития вторичной демиелинизации с увеличением длительности заболевания.

При исследовании 56 малоберцовых нервов в 1-й половине беременности отклонения от нормы были выявлены в 58,9 % ($n = 33$) нервов, причем в 30,4 % ($n = 17$) наблюдалась аксональная дегенерация, в 8,9 % ($n = 5$) — демиелинизация, в 19,6 % ($n = 11$) — смешанный тип поражения. Во 2-й половине беременности патология нервов была зарегистрирована в 82,4 % ($n = 46$), причем аксональная дегенерация наблюдалась уже в 48,2 % ($n = 27$), демиелинизация — в 7,1 % ($n = 6$), смешанный тип поражения — в 26,8 % ($n = 15$) нервных стволов. Различия упомянутых нарушений в 1-й и 2-й половинах беременности носили статистически значимый характер ($\chi^2 = 8,12$; $p = 0,044$).

При исследовании 56 большеберцовых нервов в 1-й половине беременности отклонения от нормы были выявлены в 12,5 % ($n = 7$) нервов, в 8,9 % ($n = 5$) наблюдалась демиелинизация, в 3,6 % ($n = 2$) — смешанный тип поражения. Во 2-й половине беременности количество пораженных нервов не изменилось, аксонопатия имелась в 1,8 % ($n = 1$), демиелинизация — в 7,1 % ($n = 4$), смешанный тип поражения —

The comparative characteristic of basis ENMG parameters of patients with the DPNP and of the control group in different stages of the pregnancy

Nerve	Parameter	Basic group (n = 56)		Control group (n = 40)		p ₁	p ₂
		The first half of pregnancy	The second half of pregnancy	The first half of pregnancy	The second half of pregnancy		
n. tibialis	CMAP, mV	11,5 ± 4,2	9,0 ± 3,2	13,6 ± 3,3	14,1 ± 3,2	< 0,001	0,572
	Conduction velocity, m/s	43,2 ± 4,9	43,7 ± 4,9	48,9 ± 3,3	49,8 ± 3,8	0,309	0,209
	RL, m/s	2,0 ± 0,6	2,0 ± 0,6	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,5	0,416	0,149
	Fav, mcV*	205 (107–63)	201 (110–259)	254 (187–300)	279 (225–311)	0,014	0,201
	Vprox, m/s	43,8 ± 3,5	43,3 ± 3,7	48,6 ± 2,7	47,9 ± 1,7	0,076	0,127
	F-blocks, %	0 (0–4,4)	2,5 (0–10,0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,02	0,679
n. peroneus	CMAP, mV	3,7 ± 1,7	2,8 ± 1,5	5,1 ± 1,3	5,1 ± 1,4	< 0,001	0,823
	Conduction velocity, m/s	41,6 ± 3,5	42,0 ± 4,1	48,1 ± 3,3	48,7 ± 2,8	0,175	0,095
	RL, m/s	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,4	0,456	0,607
	Fav, mcV*	74 (57–101)	68 (48–87)	93,9 (76,9–111,8)	93,7 (75,5–112,5)	0,001	0,925
	Vprox, m/s	43,9 ± 3,4	43,9 ± 3,4	48,5 ± 3,3	47,5 ± 3,1	0,964	0,083
	F-blocks, %	51,3 (35,6–66,9)	63,6 (47,5–74,4)	25,0 (12,5–35,0)	31,3 (20,0–41,3)	0,003	0,028
n. suralis	SNAP, mcV	4,5 ± 1	3,3 ± 2,9	8,6 ± 3,5	8,2 ± 2,1	< 0,001	0,407
	Conduction velocity, m/s	45,5 ± 6,5	44,6 ± 6,5	54,4 ± 3,4	54,4 ± 3,0	0,414	0,914

Note: p₁ – significance level in comparing parameters of the basic group in different stages of the pregnancy

p₂ – significance level in comparing parameters of control the group in different stages of the pregnancy

* The date are presented as a median and interquartile intervals (25th and 75th percentiles)

RL – residual latency

Fav – the average amplitude of the F-wave

Vprox – proximal segment conduction velocity

в 3,6 % (n = 2) нервных стволов. Данные различия, видимо, имели случайный характер ($\chi^2 = 1,111$; $p = 0,774$).

При исследовании 56 икроножных нервов в 1-й половине беременности отклонения от нормы были выявлены в 73,2 % (n = 41) нервов, в 53,6 % (n = 30) наблюдались аксональная дегенерация, в 19,6 % (n = 11) – смешанный тип поражения. Во 2-й половине беременности патология нервов была зарегистрирована в 91,1 % (n = 51), причем аксональная дегенерация наблюдалась в 66,1 % (n = 37), смешанный тип поражения – в 25 % (n = 14) нервных стволов. Различия упомянутых нарушений в 1-й и 2-й половинах беременности также были статистически значимыми ($\chi^2 = 6,091$; $p = 0,048$).

Таким образом, патологические изменения при ДПНП нижних конечностей наиболее часто встречались в малоберцовых и икроножных нервах, причем метаболические изменения, обусловленные беременностью, приводили к поражению аксонов нервных волокон. Данный факт подтверждается при анализе средних показателей исследуемых параметров ЭНМГ, представленных в таблице.

Основные показатели, характеризующие функцию аксонов исследуемых нервов (амплитуды М- и S-ответов, средняя амплитуда F-волн), у пациентов с СД 1 во 2-й половине беременности статистически значительно снизились, что свидетельствовало о прогрессировании аксонопатии. СРВ в дистальных и проксимальных участках нервов на разных сроках беременности достоверно не различалась. Учитывая возможное влияние беременности на функциональное состояние периферических нервов, мы провели ЭНМГ 20 пациенткам, не страдающим СД, в вышеуказанные сроки беременности. В контрольной группе все параметры ЭНМГ в 1-й и 2-й половинах беременности не имели статистически значимых различий, за исключением блоков F-волн малоберцовых нервов, число которых во 2-й половине беременности несколько увеличилось. Но поскольку в норме количество выпадений F-волн малоберцового нерва может достигать 60–70 % [17], данному факту не следует придавать клинического значения.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили установить, что беременность оказывает неблаго-

приятное влияние на течение ДПНП, способствуя прогрессированию неврологического дефицита и усилению субъективной нейропатической симптоматики.

Наиболее чувствительными к метаболическим изменениям, обусловленным беременностью, являются аксоны малоберцовых и икроножных нервов, о чем свидетельствует статистически значимое снижение

амплитуд моторных и сенсорных ответов по данным ЭНМГ.

В комплексное обследование беременных с СД должны входить тщательный неврологический осмотр с оценкой субъективных и объективных нейропатических симптомов, а также ЭНМГ, при сочетании которых выявляемость полинейропатии с учетом субклинических форм достигает 90 %.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л. и др. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным. Сахарный диабет 2006;4:38–42. [Dedov I.I., Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L. et al. Screening of complications of diabetes mellitus as a method of assessment of therapeutic and preventive care for patients. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus* 2006;4:38–42. (In Russ.)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003. [Dedov I.I., Shestakova M.V. *Diabetes mellitus*. Moscow: Universum Publishing, 2003. (In Russ.)].
- Поздняк А.О. Сахарный диабет и беременность: лечебная тактика. Практическая медицина 2011;(11):28–30. [Pozdnyak A.O. *Diabetes mellitus and pregnancy: therapeutic tactics*. *Practical Medicine* 2011;(11):28–30. (In Russ.)].
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: учебное пособие. М.: Медицина, 2005. [Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Treatment of diabetes mellitus and its complications: textbook*. Moscow: Medicine, 2005. (In Russ.)].
- Бокарев И.Н., Великов В.К., Шубин О.И. Сахарный диабет: руководство для врачей. М.: МИА, 2006. [Bokarev I.N., Velikov V.K., Shubin O.I. *Diabetes mellitus: manual for physicians*. Moscow: MIA, 2006. (In Russ.)].
- Уоткинс П.Дж. Сахарный диабет. М.: Бинном, 2006. [Watkins P.J. *Diabetes mellitus*. Moscow: Binominal, 2006. (In Russ.)].
- Зиновьева О.Е., Салтыков Б.Б., Горбачева Ф.Е. и др. Особенности патогенеза и клинических проявлений дистальной диабетической невропатии у больных сахарным диабетом типов 1 и 2. Неврологический журнал 2006;5:14–20. [Zinoviyeva O.E., Saltykov B.B., Gorbacheva F.E. et al. Peculiarities of pathogenesis and clinical manifestations of distal diabetic neuropathy of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Neurologicheskiy Zhurnal = Neurological Journal* 2006;5:14–20. (In Russ.)].
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. [Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabetic neuropathy*. Moscow: Medical Information Agency, 2011. (In Russ.)].
- Melton L.J., Dyck P.J. Clinical features of diabetic neuropathies. *Epidemiology. Diabetic neuropathy*. Eds. P.J. Dyck, P.K. Thomas. Philadelphia, 1987. P. 27–39.
- Бурмуклова Ф.Ф., Петрухин В.А. Применение препарата мильгамма у беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом, осложненным дистальной диабетической полинейропатией. Проблемы репродукции 2000;6:43–5. [Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. Use of the milgamma drug with pregnant patients suffering from insulin-dependent diabetes mellitus complicated with distal diabetic polyneuropathy. *Problemy Reproduktsii = Reproduction Problems* 2000;6:43–5. (In Russ.)].
- Сергеев В.В. Диагностика доклинической стадии периферической диабетической нейропатии по данным электромиографии. Вестник Смоленской медицинской академии 2011;3:46–8. [Sergeyev V.V. Diagnosis of the preclinical stage of the peripheral diabetic neuropathy according to the data of electroneuromyography. *Vestnik Smolenskoy Meditsinskoy Akademii = Herald of the Smolensk Medical Academy* 2011;3:46–8.
- Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. [Levin O.S. *Polyneuropathies. Clinical manual*. Moscow: Medical Information Agency, 2005. (In Russ.)].
- Жукова Л.А., Лебедев Т.Ю., Гуламов А.А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение: Методические рекомендации. М., 2003. [Zhukova L.A., Lebedev T.Yu., Gulamov A.A. Quantitative assessment of severity of neuropathy of patients with diabetes mellitus, its prevention and treatment: methodological recommendations. Moscow, 2003. (In Russ.)].
- Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2003. [Nikolayev S.G. *Practical course in clinical electromyography*. Ivanovo: Ivanovo State Medical Academy, 2003. (In Russ.)].
- Неврология: национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Neurology: National guideline. By eds.: E.I. Gusev, A.N. Kononov, V.I. Skvortsova, A.B. Gecht. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)].
- Алифирова В.М., Цыренжапова Р.Б., Столярова В.А. Современные подходы в ранней диагностике диабетической нейропатии. Сибирский медицинский журнал 2011;26(4–2):28–35. [Alifirova V.M., Tsyrenzhapova R.B., Stolyarova V.A. Modern approaches in early diagnostics of diabetic neuropathy. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2011;26(4–2):28–35. (In Russ.)].
- Fisher M.A. F-waves – physiology and clinical uses. *Scientific World Journal*. 2007;7:144–60.

Comparative analysis of phenotypic traits in two common genetic variants of limb-girdle muscular dystrophy

I.V. Sharkova¹, E.L. Dadali¹, I.V. Ugarov², O.P. Ryzhkova¹, A.V. Polyakov¹

¹ Federal State budgetary institution «Research centre for medical genetics»; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia;

² Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;
1 Bldg, 20 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

The algorithm of differential diagnosis of two most common genetic limb-girdle muscular dystrophy variants (LGMD2A and DBPMD), developed on the basis of a comprehensive survey of 85 patients with specification of diagnosis by using techniques of DNA analysis. It is shown that the accurate diagnosis of LGMD genetic types should be based on the results of the clinical and genealogical, biochemical and molecular genetic analysis. The proposed algorithm significantly reduces the economic and time costs with expensive DNA testing.

Key words: limb-girdle muscular dystrophy, Duchenne/Becker progressive muscular dystrophy, calpainopathy, dystrophinopathies, CAPN3 gene, DMD gene, large joints contractures, calf muscles pseudohypertrophy, medical genetic counseling, algorithms of the diagnosis

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-42-48

Introduction

limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) is a group of clinically and genetically heterogeneous polymorphic diseases characterized by progressive muscle weakness, atrophy of skeletal muscles with the primary lesion of the shoulder and pelvic girdle, decreased tendon reflexes, increased blood levels of creatine phosphokinase (CK) [1–5].

To the current date there are 31 genetic variants of LGMD that occur after normal motor development period caused by mutations in the genes localized in autosomes [6]. There are 3 genetic variants with X-linked recessive mode of inheritance – Duchenne/Becker progressive muscular dystrophy (DBPMD) and Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) type 1 and 6 [7].

The incidence of all LGMD variants vary in different populations from 5 to 70 patients per 1 million populations [8].

DBPMD is the most common in this group of diseases. Its prevalence is 1:3500 of live male births [9, 10], while LGMD type 2A (LGMD2A) accounts for 30 to 40 % of all LGMD cases with autosomal-recessive inheritance pattern [8, 11, 12].

LGMD2A (OMIM: 253600) is caused by mutations in calpain 3 (CAPN3) gene located in 15q15.1-q21.1 [13]. The product of its expression is an enzyme from the family of calcium-dependent proteases. The latter is involved in synchronization of muscle contraction, in the process of miofibrillogenesis as well as sarcomeric remodeling [14, 15]. Being two allelic variants Duchenne LGMD (OMIM: 310200) and Becker LGMD (OMIM: 300376) have specific clinical pictures due to different mutations in dystrophin gene (DMD), located on the short arm of X chromosome in r21.2–21.3 [16–19]. The product of DMD gene is

a structural protein which is a part of dystrophin-glycoprotein complex. The latter helps to connect cytoskeleton of myofibers to the extracellular matrix [20]. Therefore, both expression products of these genes are involved in providing synchronism of the complex process of muscle contraction. Therefore, the similarity of clinical manifestations of these genetic LGMD variants is caused by participation of gene expression products in a single pathogenic mechanism [21, 22]. This fact greatly complicates their differential diagnosis in the clinical stage of the survey and makes it impossible to prevent the emergence of repeated cases in families with burdened anamnesis.

The purpose of the work was to identify particular phenotypic manifestations that allow their differential diagnosis in the clinical stage of the survey based on the analysis of the frequency of 33 clinical signs in samples of patients with DBPMD and LGMD2A.

Materials and methods

Analysis of phenotypic traits in 85 patients (64 men and 21 women) from 82 families aged from 3 to 58 years with clinical manifestations of LGMD that develops after the period of normal motor development.

Based on the results of DNA analysis we formed two groups of LGMD patients depending on its etiology. The first group consisted of 45 male DBPMD patients, while group 2 consisted of 40 LGMD2A patients (19 men and 21 women).

Molecular genetic analysis of the DNA samples was carried out in DNA diagnostics lab of Medical Genetic Science Center. Isolation of genomic DNA from peripheral blood leukocytes in patients was carried out by using a set of reagents for DNA isolation called Prep100 (DIA-

tom™) according to the manufacturer's protocol. CAPN3 gene was studied by direct automated sequencing method of coding regions, including exon-intron junctions, DMD gene by the method of multiplex amplification with analysis of 20 exons and promoter region.

Phenotype map was prepared for each patient. It included 2 quantitative signs (age of onset of the disease and the level of CK activity in the blood plasma) and 31 qualitative signs.

Here is a list of clinical symptoms and signs, used to describe the phenotype of LGMD2A and DBPMD patients.

1. Age of onset below 5 years.
2. Age of onset 6 to 10 years.
3. Age of onset 11–20 years.
4. Age of onset over 20 years.
5. Pterygoid blades.
6. Flabby shoulder girdle symptom.
7. Wasp waist.
8. Waddling gait.
9. Steppage gait.
10. Difficulty in climbing stairs.
11. Gower's maneuver.
12. Violation of walking on heels.
13. Violation of walking on toes.
14. Hypotrophy of shin muscles.
15. Hypotrophy of forearm muscles.
16. Hypotrophy of rotator girdle muscles.
17. Hypotrophy of pelvic girdle muscles.
18. Lack/reduced Achilles reflex.
19. Lack/reduced knee reflex.
20. Lack/reduced biceps reflex.
21. Lack/reduced carporadial reflex.
22. Reduced forces in the distal portions of the lower extremities.
23. Reduced forces in the distal portions of the upper extremities.
24. Reduced forces in the proximal portions of the lower extremities.
25. Reduced forces in the proximal portions of the upper extremities.
26. Feet deformations.
27. Hand deformations.
28. Contractures of major joints.
29. Contracture of minor joints.
30. Lumbar hyperlordosis.
31. Scoliosis.
32. Cardiomyopathy.
33. CK level.
34. Diffuse muscular hypotonia.
35. Pseudohypertrophy.
36. Asymmetry of the lesion.

Statistical analysis of the results was aimed at identifying the core of clinical features, the incidence of which has statistically significant differences in 2 groups of LGMD patients. Results of the clinical studies were numerically

expressed in a binary rating scale, i. e. 1 of 2 possible values were assigned to each clinical sign: $X_i = 1$ if the corresponding sign was observed in patient, and $X_i = 0$ in the contrary case. Thus, phenotype of each of the patients in the study groups was expressed as a point in the multidimensional space of clinical signs. Coordinates of the point were equal to specific characteristic values. Accordingly, the description of each of the clinical phenotype of test groups is the set of points, each of which expresses a clinical phenotype of the individual patient. Clinical phenotype of the study groups is presented in the form of the confidence sphere of a certain radius. Centre of the sphere is a point with coordinates determined as arithmetic mean values of each of the sign, calculated for all patient in the group. Radius of the sphere is that one in which confidence sphere «absorbs» 95 % of the points belonging to a particular group.

Significance level of 0.05 was used when comparing an incidence of clinical signs, the differences were considered significant at $p < 0.05$. Comparison of frequencies was performed by the standard method of comparison of sample fractions. Statistical significance of differences in the prevalence of clinical signs in certain groups of patients was based on Student's t-test for sampled frequencies of signs, taking into account Yates' correction for continuity. Non-parametric Mann-Whitney criterion was used to analyze differences between the groups in the age of onset as the nature of distribution of the values differs from normal one in the studied groups. Comparison of treatment groups by CK values (measured in a quantitative scale) was performed by using nonparametric Kruskal-Wallis test for the analysis of multiple differences. The necessity to use non-parametric test is caused by the fact that the distribution of CK values in two compared groups differs from the normal ones, which makes it impossible to compare the study groups by CK values based on the analysis of variance.

Results and discussion

Frequency analysis of clinical signs revealed high degree of similarity between the phenotypes of LGMD patients in both study groups — DBPMD and LGMD2A. As was mentioned above, this may be caused by the similarity of pathogenetic mechanisms of the discussed diseases. Considerable overlapping of regions characterizes the variability of clinical phenotype in LGMD patients of the analyzed groups (Fig. 1). This indicates the proximity of age of onset of the studied LGMD types. At the same time in each of the analyzed group there are fragments of spheres that do not have overlapping region corresponding to different LGMD type. This indicates the presence of certain symptoms that can be used for differential diagnosis of DBPMD and LGMD2A at the clinical level. Frequency analysis of different symptoms in the studied groups of DBPMD and LGMD2A patients revealed significant differences of the following signs: pterygoid blades, flabby shoulder girdle symptom, wasp waist, waddling gait, difficulty in climbing stairs, lumbar hyperlordosis, diffuse muscular hypotonia,

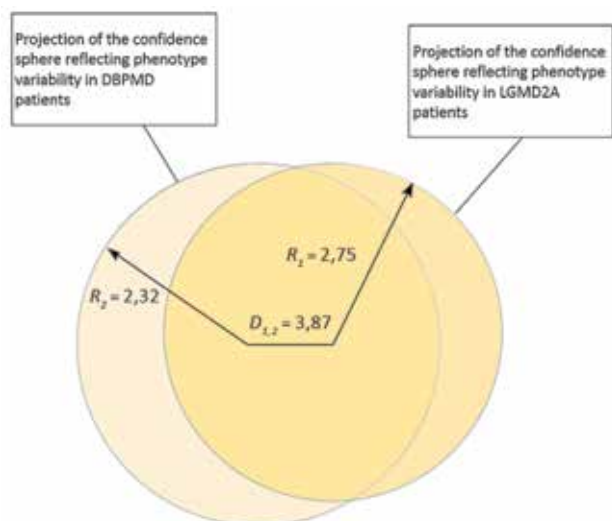


Fig. 1. Projections of the confidence spheres reflecting phenotype variability in DBPMD and LGMD2A patients

pseudohypertrophy of the calf muscles (see the table). All of these signs were found significantly more common in DBPMD patients.

Violation of walking on heels is significantly more common in LGMD2A patients, as well as hypertrophy of lower leg muscles, muscles of the shoulder and pelvic girdle, reduction of force in the proximal portion of upper limbs, contractures of large joints, scoliosis.

Although above-listed clinical signs have significant differences in the frequency of occurrence in the studied LGMD forms, their presence does not necessarily reflect nosological specificity. For example, pseudohypertrophy of the calf muscles was found in 93.3 % of DBPMD patients, but in 6.7 % ($n = 3$) of patients in the same group we revealed hypotrophy of lower leg muscles. The presence of hypo-, and atrophic changes of the lower leg muscles in DBPMD patients depends on the moment of examination of the patient with respect to the age of onset of the disease and is caused by the development of atrophic processes in the later stages of the disease in all muscle groups including calves.

At the same time, we revealed pseudohypertrophy of the calf muscles in 25 % of LGMD2A patients, which generally coincides with the literature data confirming the presence of increased volume of calf muscles in ≥ 30 % of patients with this genetic variant [23, 24]. In all cases of calf muscles pseudohypertrophy in patients with negative DNA test for DBPMD one should be alert to the possible genetic defect of calpain.

Contractures of major joints were detected in 62 % of LGMD2A patients. The ankle joints were primarily involved in the pathological process at the early stages of the disease, and the typical walking on toes developed. In the group of DBPMD patients contractures of major joints were 6-fold less likely, but still occurred in 11 % of patients, and in all cases were detected in the later stages of the disease.

Contracture of minor joints, asymmetry of the lesion, deformation of hands and feet in LGMD2A patients are

rare conditions (12.5; 5.0; 2.5 and 2.5 %, respectively) and they did not occur in DBPMD group.

Thus, by comparing the frequency of clinical symptoms in DBPMD and LGMD2A patients one may conclude that there is a significant similarity of the clinical manifestations of these conditions. The observed clinical polymorphism in LGMD patients may be caused by a single pathogenic process, and a wide range of age of their manifestation, duration of the disease at time of examination of the patients of the surveyed samples.

Thus, in DBPMD group first signs of the disease occurred predominantly (91 %) below 5 years, while in the period from 6 to 10 years the first clinical manifestations were observed in 6.7 % of the patients, and only in 2 % of patients age of onset was in the period from 11 to 20 years. In LGMD2A group age of onset ranged more widely and occurred in all age ranges with a clear predominance in the period from 11 to 20 years (57.5 %) and from 6 to 10 years (27.5 %). Interestingly, in DBPMD patients there was not a single case of onset of the disease over 20 years, while in 10 % of LGMD2A patients the disease manifested in this age period. The limited patient's sample observed did not allow us to form a subgroup of a similar age of age of onset in the studied groups. The carried out comparison showed more significant results as the severity of the clinical manifestations of LGMD depend on the age of onset and duration of the course of the disease.

CK blood level can serve as an important criterion for the differential diagnosis of LGMD2A and DBPMD. When carrying out a comparative analysis of the average values of the level of CK activity in the blood serum in 2 LGMD groups, we found a statistically significant difference: LGMD2A — 3492.45 ± 2828.01 , DBPMD — 8687.95 ± 6517.19 , Kruskal-Wallis criterion — 7.48 at the significance level of 1.2676×10^{-7} (Fig. 2).

It was shown that a typical feature of DBPMD is significant increase in CK level of at least 10–20 fold (often 50-fold, and in some cases up to 200-fold) of the upper limit of normal at the age below 5 years. High CK levels are observed in this group of patients at birth. In some studies, it is suggested that the increase in blood CK level less than 10-fold during the first 3 years of life in a child with suspected DBPMD should serve as an occasion for the diagnosis of other LGMD genetic variants [25]. According to the literature, peak value of this index is in the age period from 2 to 5.8 years. With an increasing age of the patient and progressive destruction of muscle fibers one can see a significant decrease in CK level, which does not allow to use this figure as an unambiguous diagnostic marker of particular LGMD genetic variant [26–28].

Thus, despite the identified significant differences in the incidence of individual signs and symptoms in DBPMD and LGMD2A patients, the analysis shows significant difficulties in diagnosis of these genetic variants on the clinical stage. However, we managed to identify a number of indica-

Frequency of clinical signs among DBPMD and LGMD2A patients

Sign	Frequency, %		Q	P
	LGMD2A	DBPMD		
Age of onset below 5 years	91.1	2.5	35	0
Age of onset 6 to 10 years	6.7	27.5	4.571 429	0.03 251
Age of onset 11–20 years	2.2	57.5	20.16 667	0.000 007
Age of onset over 20 years	0	10	4	0.045 501
Pterygoid blades	97.8	55	17	0.000 037
Flabby shoulder girdle symptom	100	45	22	0.000 003
Wasp waist	75.6	5	27	0
Waddling gait	100	55	18	0.000 022
Steppage gait	8.9	5	0.666 667	0.414 217
Difficulty in climbing stairs	100	82.5	7	0.008 151
Gower's maneuver	100	92.5	3	0.083 265
Violation of walking on heels	6.7	65	19.59 259	0.00 001
Violation of walking on toes	2.2	5	0.333 333	0.563 703
Hypotrophy of shin muscles	6.7	27.5	5.333 333	0.020 922
Hypotrophy of forearm muscles	8.9	20	1.6	0.205 904
Hypotrophy of rotator girdle muscles	26.7	92.5	21.55 172	0.000 003
Hypotrophy of pelvic girdle muscles	26.7	92.5	21.55 172	0.000 003
Lack/reduced Achilles reflex	80	82.5	0.090 909	0.763 025
Lack/reduced knee reflex	86.7	92.5	0.5	0.479 501
Lack/reduced biceps reflex	73.3	85	1.666 667	0.196 707
Lack/reduced carporadial reflex	73.3	67.5	0.25	0.617 075
Reduced forces in the distal portions of the lower extremities	48.9	42.5	0.6	0.438 579
Reduced forces in the distal portions of the upper extremities	28.9	30	0.076 923	0.781 511
Reduced forces in the proximal portions of the lower extremities	100	97.5	1	0.317 311
Reduced forces in the proximal portions of the upper extremities	71.1	97.5	7.363 636	0.006 656
Feet deformations	0	12.5	5	0.025 348
Hand deformations	0	2.5	1	0.317 311
Contractures of major joints	11.1	62.5	18.18 182	0.00 002
Contracture of minor joints	0	2.5	1	0.317 311
Lumbar hyperlordosis	100	42.5	23	0.000 002
Scoliosis	2.2	22.5	6.4	0.011 413
Cardiomyopathy	17.8	25	1	0.317 311
Diffuse muscular hypotonia	100	52.5	19	0.000 013
Pseudohypertrophy of the calf muscles	93.3	25	27	0
Asymmetry of the lesion	0	5	2	0.1573

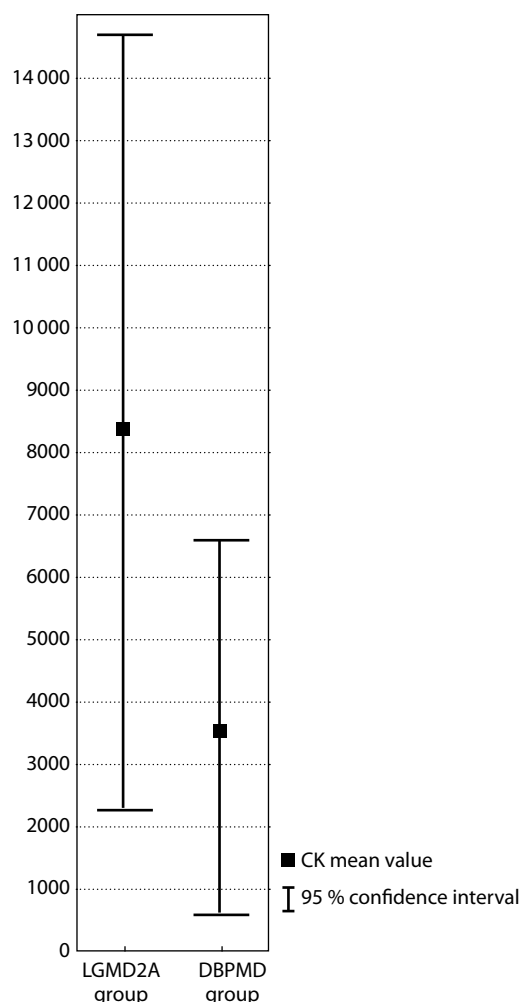


Fig. 2. Analysis of differences between the studied groups of patients according to CK values

tors that have a great diagnostic significance, most typical to the analyzed groups.

Thus, in DBPMD patients highly probable diagnostic signs are the following: male patients in conjunction with age of onset of the disease up to 5 years, high blood CK level at the early age and significant pseudohypertrophy of the calf muscles.

Highly probable diagnostic signs for LGMD2A patients regardless of their sex are the following: predominantly (91 % of patients) in combination age of onset 11–20 years, early formation of contractures of major joints (especially ankle joints) with walking on toes.

Thus, during the first stage of differential diagnostic of LGMD etiological factor, it is important to consider the following criteria: age of onset, sex of the patient, CK blood level, severity of pseudo hypertrophy of the calf muscles and the presence of early contractures in the ankle joints (Fig. 3).

Age of LGMD onset below 5 years

If the age of LGMD onset is below 5 years in the presence of high levels of serum CK and significant pseudohypertrophy of the calf muscles one should begin diagnostic search with looking for deletions and duplications in dystrophin gene, constituting up to 75 % of all mutations in this gene. In their absence, and confidence of the doctor in the correctness of his/her diagnosis one should continue to search for point mutations in DMD gene by Sanger sequencing, or perform an exome sequencing with an analysis of all genes responsible for the occurrence of LGMD in the corresponding panel.

Autosomal recessive inheritance is most likely in case of LGMD manifestation in girls. In view of this fact and the data of our own studies, which showed that the age of onset below 5 years in this group of diseases is most prevalent in

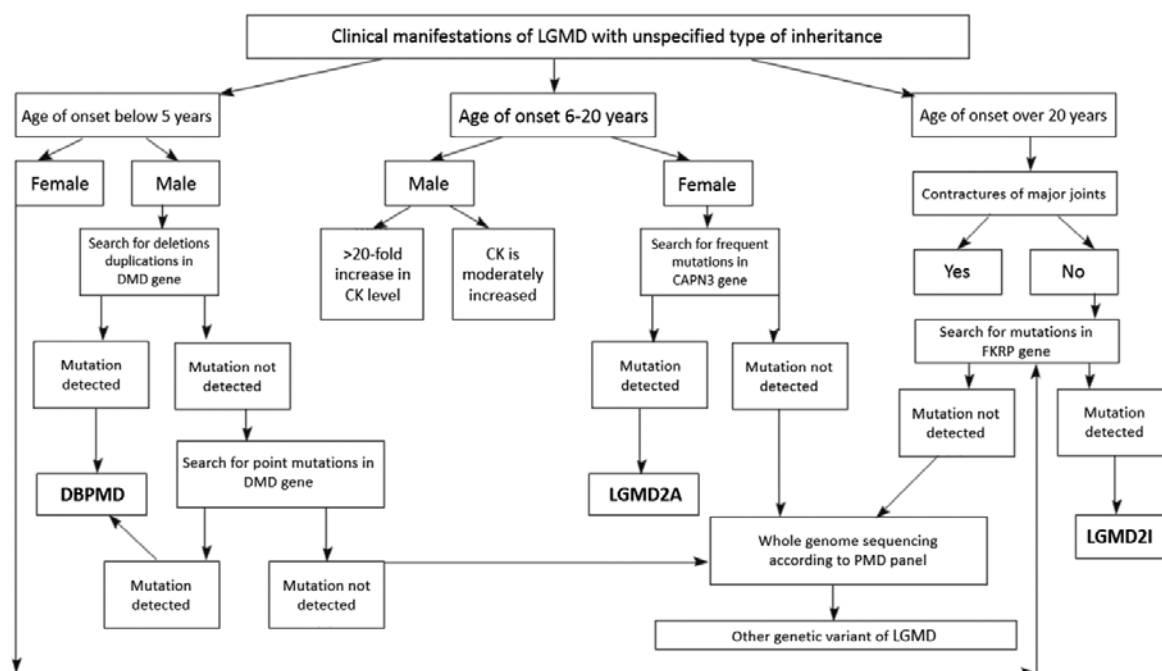


Fig. 3. Original algorithm of differential diagnosis of common genetic LGMD variants that occur after the period of normal motor development

patients with mutations in FKRP gene responsible for the development of LGMD 2I [29], diagnostic search of etiological factor in such a case should be started from Sanger sequencing of this gene. In the absence of the desired mutations one should perform an exome sequencing analysis of all genes responsible for the developing of LGMD in the corresponding panel.

Age of LGMD onset from 6 to 20 years

In case of significant pseudohypertrophy of the calf muscles, very high CK levels in blood serum of males in this age period it is most likely to be manifestation of Becker LGMD. In this case, diagnostic search should begin with looking for deletions and duplications in the dystrophin gene. And in case of their absence and confidence of doctor in the correct diagnosis it is necessary to continue the search for point mutations in DMD gene by Sanger sequencing or exome sequencing of all genes responsible for LGMD occurrence in the corresponding panel.

However, given the data of international consortium for the study of neuromuscular diseases there are several LGMD2A phenotypes, which differ by the age of onset and

degree of generalization of the process [30]. If age of onset of the disease is from 6 to 20 years and the values of CK blood levels are doubtful, regardless of sex of the patient and the presence or absence of pseudohypertrophy of the calf muscles, we recommend you to start diagnostic search with analysis of two common mutations in CAPN3 gene (550delA and s, 598-612del), which account for 80 % of all identified mutations in this gene [31–34]. In the absence of these mutations with regard to significant genetic LGMD heterogeneity it is advisable to perform whole-exome sequencing by progressive muscular dystrophy panel.

Age of LGMD onset over 20 years

The presence of contractures in the major joints is an important criterion in the first stage of diagnostic search for etiological factor in case of onset of the disease over 20 years, regardless of sex of LGMD patient. In the presence of these contractures one should start looking for common mutations in CAPN3 gene, and in case of their absence – immediately begin to search for mutations in FKRP gene and only in case of negative result of the search one should continue to study the exome.

REFERENCES

1. Dadali E.L. Hereditary neuromuscular diseases: diagnosis and medical/genetic counseling. Author's abstract for the degree of doctor of medical sciences. M., 1999.
2. Malmberg S.A. Hereditary neuromuscular diseases in children: modern aspects of electrophysiology, diagnostics and treatment. Author's abstract for the degree of doctor of medical sciences. M., 2000.
3. Petrukhin A.S. Neurology of children age. M.: Medicine, 2004.
4. Matsumura K. LGMD2C, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2F. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu 2001;35:88–94.
5. Nonaka I. Muscular dystrophy: advances in research works and therapeutic trials. Rinsho Shinkeigaku 2004;44:901–4.
6. Nigro Vincenzo, Savarese Marco. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. Acta Myol 2014;33(1):1–12.
7. <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/lg.html>
8. Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). Brain 1998;121:1735–47.
9. Monckton G., Hoskin V., Warren S. Prevalence and incidence of muscular dystrophy in Alberta, Canada. Clin Genet 1982;21:19–24.
10. Emery A.E.H. Muscular Duchenne dystrophy. Oxford monographs on medical genetics. Oxford: Univ. press, 1987. Vol. 15. 338 p.
11. de Paula F., Vainzof M., Passos-Bueno M.R. et al. Clinical variability in Calpainopathy – what makes the difference? Eur J Hum Genet 2002;10:825–32.
12. Ryzhkova O.P., Bileva D.S., Dadali E.L. et al. Clinical and genetic characteristics of limb-girdle progressive muscular dystrophy type 2A. Medical genetics 2010; 9 (11): 3–10.
13. Richard I., Broux O., Allamand V. et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. Cell 1995;27:40–4.
14. Kinbara K., Ishiura S., Tomioka S. et al. Purification of native p94, a muscle-specific calpain, and characterization of its autolysis. Biochem J 1998; 335:589–96.
15. Piluso G., Politano L., Aurino S. Extensive scanning of the calpain-3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes. J Med Genet 2005;42(9):686–93.
16. Monaco A.P., Bertelson C.J., Middlesworth W. et al. Detection of deletions spanning the Duchenne muscular dystrophy locus using a tightly linked DNA segment. Nature 1985;316:842–5.
17. Monaco A.P., Neve R.L., Colletti-Feener C. et al. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. Nature 1986;323:646–50.
18. Padberg G.W. The muscular dystrophies and dystrophin. Curr Opin Neurol 1993;6(5):688–94.
19. Emery A.E. Muscular dystrophy into the new millennium. Neuromuscul Disord 2002;12(4):343–9.
20. Vainzof M., Moreira E.S., Ferraz G. et al. Further evidence for the organisation of the four sarcoglycans proteins within the dystrophin-glycoprotein complex. Eur J Hum Genet 1999;7:251–4.
21. Ueyama H., Kumamoto T., Fujimoto S. Expression of three calpain isoform genes in human skeletal muscles. J Neurol Sci 1998;155(2):163–9.
22. Anderson L.V., Harrison R.M., Pogue R. et al. Secondary reduction in calpain 3 expression in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B and Miyoshi myopathy (primary dysferlinopathies). Neuromuscul Disord 2000;10:553–5.
23. Canki-Klain N., Milic A., Kovac B. Prevalence of the 550delA mutation in calpainopathy (LGMD2A) in Croatia. Am J Med Genet 2004;125(2):152–6.
24. Todorova A., Georgieva B., Tournev I. et al. A large deletion and novel point mutations in the calpain 3 gene (CAPN3) in Bulgarian LGMD2A patients. Neurogenetics 2007;8(3):225–9.
25. Jones H., De Vivo D.C., Darras B.T. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence. A clinician's approach. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2003.
26. Brooke M.H., Fenichel G.M., Griggs R.C. et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2, Determination of the “power” of therapeutic trials based on the natural history. Muscle Nerve 1983;6:91–103.
27. Rosalki S.B. Serum enzymes in disease of skeletal muscle. Clin Lab Med 1989;9:767–81.
28. Zatz M., Rapaport D., Vainzof M. et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD)

as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J NeurolSci* 1991;102:190–6.

29. Sharkova I.V., Dadali E.L., Ryzhkova O.P., Evdokimenko V.N. Comparative analysis of the characteristics of phenotypes of limb-girdle muscular dystrophies types 2A and 2I. *Neuromuscular disease* in 2013; (2): 39–44.
30. Bushby K.M. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies.— Report of the

ENMC Consortium on Limb-Girdle Dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1995;5(1):71–4.

31. Pogoda T.V., Krakhmaleva I.N., Lipatova N.A. et al. High incidence of 550delA mutation of CAPN3 in LGMD2 patients from Russia. *Hum Mut* 2000; 15:295–300.
32. Balci B., Aurino S., Haliloglu G. et al. Calpain-3 mutations in Turkey. *Eur J Pediatr* 2006;165:293–8.

33. Canki-Klain N., Milic A., Kovac B. Prevalence of the 550delA mutation in calpainopathy (LGMD2A) in Croatia. *Am J Med Genet* 2004;125(2):152–6.

34. Ryzhkova O.P. Clinical and molecular genetic analysis of the isolated limb-girdle dystrophies that are fermentopathies. Author's abstract for the degree of candidate of medical sciences. M. 2011.



АЦЕЛЛБИЯ®

ритуксимаб



198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А  biocad@biocad.ru 
Телефон: +7 (812) 380 49 33  www.biocad.ru 

Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис

Н.И. Щербакова, Н.А. Супонева, В.В. Шведков, А.А. Шабалина,
М.В. Костырева, В.А. Рудниченко, О.И. Галкина
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80
Контакты: Наталья Ивановна Щербакова shnata@inbox.ru

При миастении в 15–20 % случаев пациенты оказываются рефрактерными к стандартным видам лечения.

Проведен анализ эффективности ритуксимаба, химерных моноклональных антител к поверхностному антигену В-лимфоцитов — CD20 у 16 больных с рефрактерной миастенией. Во всех случаях препарат вводили еженедельно внутривенно в дозе 375 мг/м², на протяжении 4 нед. Все пациенты были зависимы от приема кортикостероидов и циклоспорина. На фоне терапии ритуксимабом состояние пациентов существенно изменялось, трансформируясь из тяжелых и кризовых форм (IV и V степени тяжести по MGFA) в средние и легкие генерализованные (III, II и I по MGFA соответственно). Улучшение состояния сопровождалось прекращением миастенических кризов, увеличением силы дыхательной мускулатуры; по мере достижения клинического эффекта существенно сокращены (вплоть до отмены) дозы базовых патогенетических и симптоматических препаратов.

Полная ремиссия с отменой базовой терапии отмечена у 4 (25 %) больных в течение 2-летнего периода. Однако у 2 из них после первого курса ритуксимаба наблюдалось обострение миастении через 9 и 24 мес соответственно, что потребовало возобновления терапии кортикостероидами и проведения повторного курса ритуксимаба, давшего положительный результат. В 9 (56,25 %) случаях отмечалась медикаментозная ремиссия, в 3 (18,75 %) случаях наблюдалось улучшение состояния и облегчение течения исходно крайне тяжелой формы заболевания. На фоне терапии ритуксимабом улучшение состояния отметили все больные: до окончания курса лечения после 1–2-й инфузии — 12 (75 %) больных, 4 (25 %) почувствовали улучшение спустя 1–3 нед после окончания курса лечения. Максимальное улучшение отмечалось в диапазоне 1–12 мес после окончания курса ритуксимаба (на сроках $4,1 \pm 2,0$ мес).

Этапность отмены базовой терапии была следующей: в первые 1–3 мес после лечения ритуксимабом были отменены калимин и циклоспорин. Кортикостероиды отменяли постепенно, соответственно клиническому статусу пациентов, при этом отмечено повышение чувствительности к стероидам даже в небольших поддерживающих дозах. Инфузионные реакции были дозозависимыми и наиболее часто наблюдались при первом введении ритуксимаба и при замедлении скорости инфузии нивелировались. Инфузионные реакции и побочные эффекты отсутствовали в послеперфузионном периоде у 5 (31,25 %) и 8 (50 %) больных соответственно.

Ключевые слова: рефрактерная миастения, ритуксимаб, селективная В-клеточная таргетная терапия, истощение В-лимфоцитов (CD20), изменения уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР), АХР-позитивная миастения, оценочная шкала злокачественной миастении (QMG Score), клиническая классификация MGFA, миастенический криз, нервно-мышечная перелоа, М-ответ, декремент М-ответа, эффективность и безопасность терапии, другие аутоиммунные нервно-мышечные заболевания

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61

Positive experience of the usage of Rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia

N.I. Shcherbakova, N.A. Suponeva, V.V. Shvedkov, A.A. Shabalina,
M.V. Kostyрева, V.A. Rudnichenko, O.I. Galkina
Federal State Budgetary Research Institution "Research Center for Neurology";
80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

A subset of patients (15 to 20%) with myasthenia gravis (MG) remains refractory to standard types of treatment. Analysis of efficiency of rituximab, a chimeric monoclonal antibody to surface antigen of B lymphocytes (CD20), in 16 patients suffering from refractory MG was performed. In all cases, the drug was injected weekly and intravenously in the dosage of 375 mg/m², for 4 weeks. All patients were dependent on intake of corticosteroids and cyclosporin. During rituximab therapy, the gradation of MG has significantly changed, being transformed from severe forms (IV and V MGFA class) into moderate and mild forms (III, II, and I MGFA class). Improvement of the clinical state included cease of myasthenic exacerbation, increased respiratory muscle strength; significant reduction of dosages (and even cancelling) of basic pathogenetic and symptomatic treatment.

Complete remission with cancellation of basic therapy was recorded in 4 (25 %) of patients within 2-year period. However, 2 of them manifested with aggravation of MG after the first course of rituximab, in 9 and 24 months, correspondingly, which required resumption of corticosteroid therapy and repeating of courses of rituximab, with positive result. In 9 (56.25 %) cases, pharmacological remission was recorded; in 3 (18.75 %) cases, there was a significant improvement of initially severe forms. In all patients rituximab therapy lead to the clinical improvement: prior to completion of the course, after the 1st and the 2nd infusion - in 12 (75 %) patients; 1 to 3 weeks after completion

of the course — in 4 (25 %) patients. Maximal improvement was registered in 1 to 12 month after completion of the course of rituximab intake (at the terms of $4. \pm 2.0$ months).

There were the following stages of basic therapy cancellation: during first 1 to 3 months of rituximab treatment, pyridostigmine and cyclosporine were cancelled; corticosteroids were dropped off gradually, according to the clinical status of patients. Increased sensitivity to steroids, even in small dosages, was recorded. Infusion reactions were dose-related and most frequently occurred during first administration of rituximab and were eliminated with slowing down of the infusion rate. Infusion reactions and side effects were absent in the course of post-infusion period in 5 (31.25 %) and 8 (50 %) patients, correspondingly.

Key words: refractory myasthenia, rituximab, selective B cell targeted therapy, B-cell depletion (CD20), variations of autoantibodies to acetylcholine receptor (AChR) levels, AChR positive myasthenia gravis, QMG Score, MGFA clinical classification, myasthenic crisis, neuromuscular transmission, compound muscle action potential (CMAP), decrement of CMAP, efficacy and safety of treatment, other autoimmune neuromuscular disease

Введение

Сегодня термин «аутоиммунная миастения» объединяет неоднородную группу заболеваний, общим признаком которых является постсинаптический дефект нервно-мышечной передачи (НМП) [1]. Миастению классифицируют:

- в соответствии со спецификой аутоантител (АТ) против различных антигенных мишеней постсинаптической мембраны нервно-мышечной передачи (НМП) — ацетилхолиновых рецепторов (АХР), рецепторов специфической мышечной тирозинкиназы (MuSK), липопротеидов низкой плотности; с наличием АТ или их отсутствием (серонегативные группы);
- по гистологическому типу патологии тимуса (тимомы, гиперплазия или атрофия тимуса);
- по возрасту дебюта (ювенильная, с началом в молодом (< 40 лет) и позднем (> 60 лет) возрасте);
- по клиническому распределению мышечной слабости (окулярные, краниобульбарные, туловищные, генерализованные формы) [1–5].

Несомненное влияние на патогенез и течение миастении оказывают сопутствующие аутоиммунные заболевания (тиреоидит, сахарный диабет и др.), тимомы и экстратимические новообразования, врожденная патология митохондриального генома и др.

Больные миастенией, неоднородные по патогенезу и клиническому многообразию, различаются чувствительностью к общепринятым видам терапии: антихолинэстеразными препаратами (АХЭП), глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатическими иммуносупрессантами (ЦИМС), тим (тимом) эктомии (ТТЭ), иммуномодулирующей терапии (ИМ) внутривенным введением человеческого иммуноглобулина класса G (ВВИГ), плазмаферезом (ПФ) [1, 6]. Эффект перечисленных видов терапии отсутствует у 15–20 % больных миастенией, составляющих группу с рефрактерными формами заболевания [1, 6, 7]. Таргетная терапия с использованием моноклональных антител является новым подходом в лечении миастении, давая надежду на возможность изменить прогноз ведения пациентов с рефрактерной миастенией уже в ближайшие годы. Наибольший интерес представляет препарат ритуксимаб, который избирательно связывается с ан-

тигеном CD20 и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-лимфоцитов, ключевых звеньев в иммунопатогенезе миастении [8–9]. В зарубежной литературе отражен определенный положительный опыт применения ритуксимаба при рефрактерной миастении, однако в российской популяции данный вид лечения ранее не использовали.

Цель исследования — изучение эффективности ритуксимаба при тяжелых формах рефрактерной миастении.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 16 пациентов с генерализованной рефрактерной миастенией в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст $20,3 \pm 14,1$ года); из них 15 женщин и 1 мужчина. Критериями рефрактерности миастении были неэффективность основных видов патогенетической терапии, отсутствие возможности уменьшить иммунотерапию без клинического рецидива заболевания, наличие тяжелых побочных эффектов от стандартного лечения [10].

Диагноз миастении был поставлен на основании характерных клинико-нейрофизиологических характеристик пациентов, а также положительной прозериновой пробы. Концентрацию в крови АТ к АХР до и после введения ритуксимаба у всех пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы MEDIPAN (Германия). АТ к АХР в сыворотке крови исходно были повышены у 15 (93,75 %) из 16 больных (АХР+) в диапазоне от 3,7 до 25,0 нмоль/л (норма < 0,5 нмоль/л); 1 (6,25 %) пациентка, у которой не было выявлено ни стандартных АТ, ни АТ к MuSK, отнесена к группе серонегативной миастении (АХР–).

Среди больных с рефрактерной миастенией (рис. 1) преобладали пациенты с ювенильным началом — до 17 лет (56 % больных) и дебютом в возрасте до 40 лет (38 % больных). У пациентов с манифестацией миастении после 60 лет рефрактерное течение заболевания встречалось крайне редко — 1 (6 %) пациентка.

ТТЭ была проведена 15 (94 %) больным. По результатам гистологического исследования вилочковой железы тимомы обнаружена в 1 (6 %) случае, гиперпла-

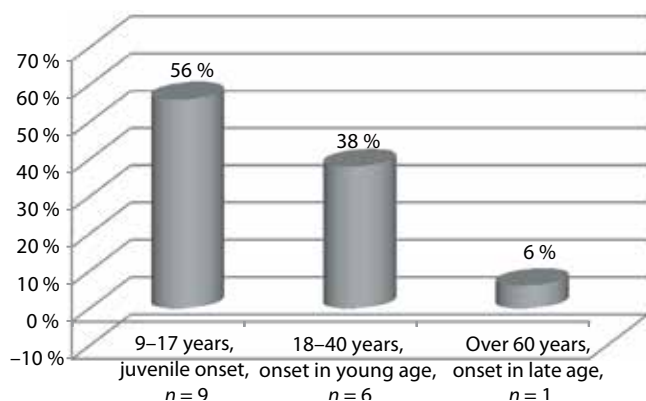


Fig. 1. The distribution of patients by the onset of myasthenia.
The x-axis — the patients distribution by age;
The y-axis — the percentage relation of patients in the each onset-age category respectively;
n — number of patients in each age group

зия тимуса — в 14 (88 %). В 1 (6 %) случае ТТЭ не проводилась в связи с поздним дебютом заболевания (69 лет).

Сочетание миастении с аутоиммунным тиреоидитом и эндокринной офтальмопатией наблюдалось в 3 (19 %) случаях, с рецидивирующим вирусом простого герпеса — в 3 (19 %), гепатитом С — в 1 (6 %) случае.

Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 375 мг/м², 1 раз в неделю на протяжении 4 нед. Для расчета индивидуальной дозы применяли формулу Мостеллера:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\text{вес (кг)} \times \text{рост (см)} \div 3600},$$

где ППТ — площадь поверхности тела человека. Разовая доза варьировала от 500 до 1000 мг (в среднем $631,25 \pm 135,24$ мг). Препарат разводили в 400–700 мл физиологического раствора. За 20–40 мин до начала инфузии проводилась премедикация: хлоропирамин 40 мг внутримышечно (в/м), в комбинации с дексаметазоном 12 мг в/м и парацетамолом 500 мг внутрь. Для введения ритуксимаба использовали инфузомат. Начальная скорость введения составляла 50 мг/ч с постепенным повышением скорости каждые 30 мин на 25 мг/ч. К концу первой инфузии скорость введения, как правило, достигала 250 мг/ч. Со 2-й по 4-ю инфузии начальная скорость введения составляла 100 мг/ч, с постепенным увеличением до 250 мг/ч.

Для оценки тяжести клинических проявлений и их динамики на фоне лечения при миастении использована международная клиническая классификация MGFA [11]. Все больные имели крайне тяжелое течение заболевания, при этом в половине случаев преобладал изолированный краниобульбарный синдром (по MGFA функциональный класс (ФК) IVB–V), у остальных пациентов отмечали паралич мышц конечностей и туловища («конечно-поясное» распре-

ление мышечной слабости, по MGFA ФК IVA–V). Вовлечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры наблюдали у 13 (81 %) больных, которые до момента включения в исследование перенесли от 1 до 4 эпизодов миастенического криза.

Для более детального исследования суммарной оценки клинического статуса до и после лечения использовали шкалу злокачественной миастении QMG Score [12], с помощью которой исследовали силу отдельных мышечных групп, при этом 0 баллов соответствовало отсутствию поражения мышц, 3 — наиболее тяжелая степень поражения (плегия). Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), отражающая в данном случае силу диафрагмы и вспомогательной дыхательной мускулатуры, измерялась в положении сидя. Должную величину ЖЕЛ (ДЖЕЛ) рассчитывали с учетом таких индивидуальных параметров, как возраст, рост и пол больного по формуле [13]:

ДЖЕЛ у мужчин = $(0,052 \times \text{рост, см}) - (0,028 \times \text{возраст, лет}) - 3,2$;

ДЖЕЛ у женщин = $(0,049 \times \text{рост, см}) - (0,019 \times \text{возраст, лет}) - 3,76$.

В качестве нормы принимали значения ЖЕЛ ≥ 80 % от должной величины.

Динамику надежности НМП на фоне проводимой терапии оценивали при непрямой ритмической супра-максимальной стимуляции мышцы на приборе «Нейромиан — МЕДИКОМ» (Таганрог, Россия). Исследовали дельтовидную и круговую мышцы глаза.

Оценивали эффективность и безопасность терапии ритуксимабом. Перечисленные выше клинические, электрофизиологические и иммунологические аспекты миастении оценивали через 2–4, 6, 12, 18 и 24 мес после курса лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0, предусматривающего расчет средней величины и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Также изучали корреляцию между различными показателями (с вычислением степени достоверности; достоверными считали изменения при значении $p < 0,05$). Сравнение средних значений $\bar{X}_{\text{до}}$ и $\bar{X}_{\text{после}}$ лечения ритуксимабом проводили с помощью t -критерия Стьюдента. Для этого использовали переменную величину

$$t_{\Phi} = \frac{|\bar{X}_{\text{после}} - \bar{X}_{\text{до}}|}{\sqrt{\frac{s_{\text{до}}^2}{n_{\text{до}}} + \frac{s_{\text{после}}^2}{n_{\text{после}}}}},$$

которая по предположению имеет вероятностное t -распределение Стьюдента с числом степеней свободы $k = n_{\text{до}} + n_{\text{после}} - 2$, где $n_{\text{до}}$ и $n_{\text{после}}$ — число значений $X_{\text{до}}$ и $X_{\text{после}}$, $s_{\text{до}}$ и $s_{\text{после}}$ — стандартные отклонения значений $X_{\text{до}}$ и $X_{\text{после}}$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии».

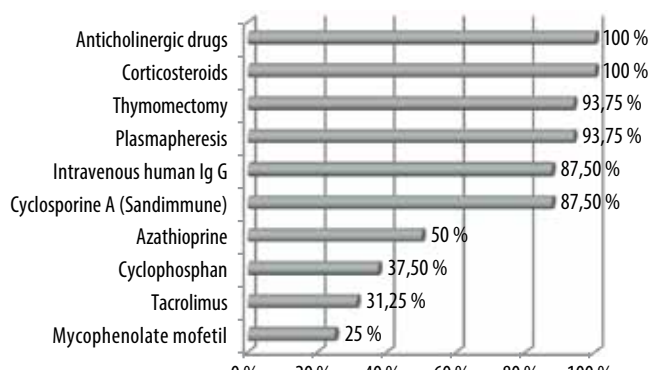


Fig. 2. The application frequency of different symptomatic and pathogenetic therapy types of patients with refractory myasthenia until rituximab treatment

гии». Все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты

Анализ характера течения заболевания показал, что до включения в исследование все больные в течение 4–33 лет (в среднем $14,3 \pm 9,2$ года) получали разные виды базовой терапии, включая АХЭП, ГКС, ТТЭ, ПФ, ВВИГ, а также терапию 2-й линии – азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин А (сандиммун), такролимус, микофенолата мофетил (рис. 2).

Больные исследованной группы оставались рефрактерными ко всем предшествующим видам терапии, 15 (94 %) из 16 пациентов имели «стероидозависимое» течение, длительно получали высокие дозы ГКС; 14 (81 %) больных несколько лет принимали комбинированную терапию высокими дозами ГКС + циклоспорин А (сандиммун), но, несмотря на это, были склонны к развитию миастенических кризов. Среднее число кризов в исследуемой группе до начала курса ритуксимаба составило $2,1 \pm 1,3$.

После окончания курса ритуксимаба было отмечено в первую очередь изменение характера течения миастении, что проявлялось в виде трансформации из тяжелых и кризовых форм (по шкале MGFA – IV, V) в средние и легкие генерализованные формы (III и I, II соответственно); достоверно снижалась тяжесть заболевания по шкале QMG Score. В 100 % случаев прекратились миастенические кризы. Зафиксировано достоверное увеличение ЖЕЛ. По мере достижения клинического эффекта и снижения риска обострений достоверно снижались (вплоть до отмены) дозы симптоматических и базовых патогенетических препаратов (табл. 1).

Нейрофизиологическое обследование на фоне лечения ритуксимабом выявило статистически значимое увеличение средних значений амплитуды М-ответа в круговой мышце глаза и дельтовидной мышце ($p < 0,05$) (табл. 2). Несмотря на значительное уменьшение декремента амплитуды М-ответа после курса ритуксимаба у большинства больных (рис. 3), достоверных различий по этому показателю не выявлено, что, наиболее вероятно, обусловлено малой выборкой пациентов и большим разбросом значений декремента в исследуемой группе до включения в исследование.

Изменение титра АТ к АХР после курса лечения было разнонаправленным (рис. 4). В 9 (56 %) случаях титр АТ к АХР повышался в первые 6–12 мес после лечения ритуксимабом, а затем снижался ко 2-му году (1-я группа). У 4 больных (25 %) концентрация АТ к АХР постепенно снижалась к окончанию курса ритуксимаба (2-я группа). В 3 случаях (19 %) титр АТ к АХР на фоне терапии практически не менялся (3-я группа).

Оценка эффективности и безопасности ритуксимаба показала, что во всех наблюдаемых случаях терапия дала положительный результат (табл. 3). Так, полной

Tab. 1. Change of main clinical characteristics of patients with refractory myasthenia treated with rituximab

Clinical characteristics of myasthenia current	Until rituximab treatment, $n = 16$	After course of rituximab, $n = 16$	p
Functional class by MGFA	$4,2 \pm 0,29$	$2,2 \pm 0,14^*$	0,00120
Severity Summary Score by QMG Score, points	$18,6 \pm 2,84$	$7,8 \pm 2,26^*$	0,00014
Vital lung capacity, % of need value, norm $\geq 80\%$	$53,3 \pm 4,31$	$73,2 \pm 6,9^*$	0,00311
Number of MC	$2,1 \pm 0,26$	0*	0,00016
Change of average doses of basic therapy			
Number of Kalymin tablets per day (1 tablet 60 mg)	$4,9 \pm 0,22$	$1,9 \pm 1,9^*$	0,00267
Daily dose of corticosteroids, mg	$59,7 \pm 5,28$	$26,5 \pm 2,9^*$	0,00167
Daily dose of cyclosporine, mg	$188,5 \pm 18,9$	$53,8 \pm 5,0^{**}$	0,000094

n – number of patients; MC – myasthenia crisis. * Significant differences between the comparison groups ($p < 0,005$). ** Significant differences before and after the rituximab treatment ($p < 0,0001$).

Tab.2. CMAP parameters and neuromuscular junction safety characteristics in myasthenia patients before and after treatment with rituximab

CMAP main parameters	Before rituximab treatment, n = 16	After course of rituximab, n = 16	p
Amplitude for the circular muscle of the eye, mV (norm $\geq 0,9$ mV)	$0,73 \pm 0,043$ (0,61; 1,18)	$1,26 \pm 0,055^*$ (0,91; 1,52)	0,03
Decrement of the amplitude for the circular muscle of the eye, % (norm $< 9\%$)	$17,5 \pm 10,6$ (5,1; 22,5)	$7,06 \pm 4,8$ (0,1; 7,5)	0,120
Amplitude for the deltoid muscle, mV (norm $\geq 4,5$ mV)	$6,36 \pm 0,65$ (5,5; 7,2)	$8,3 \pm 0,42^*$ (7,83; 8,93)	0,030
Decrement of the amplitude for the deltoid muscle, %	$41,3 \pm 19,6$ (24,3; 61,5)	$27,8 \pm 11,9$ (13,1; 48,6)	0,18

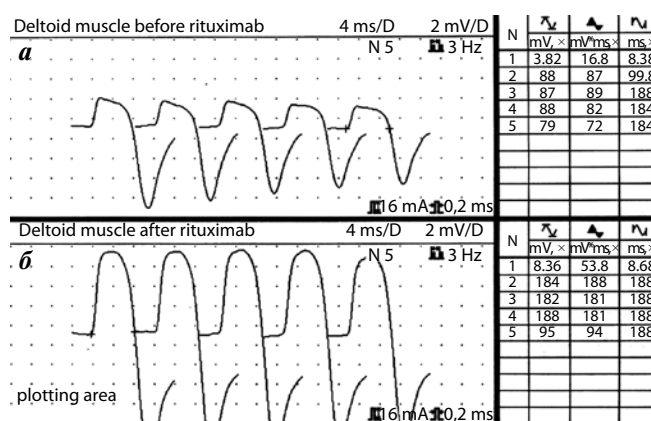
* Statistically significant differences between comparison groups ($p < 0.05$).

Fig. 3. Patient T., 24 years; Decrement of CMAP: a) 21% before treatment; b) 5% after treatment. M. deltoideus

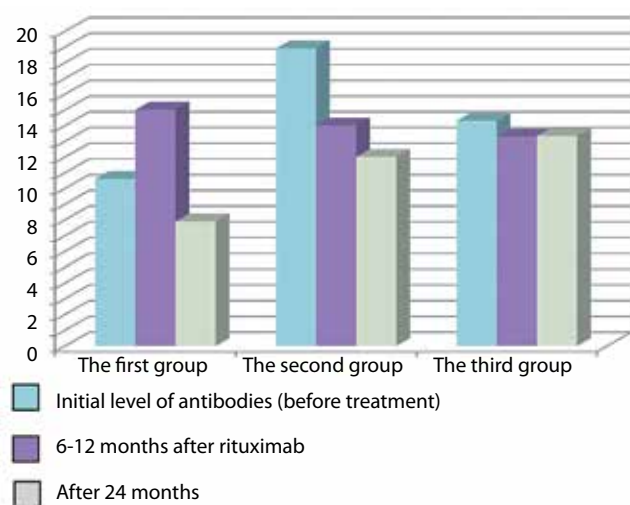


Fig. 4. Patterns of AChR antibody titers changes during rituximab therapy (explanations in text)

ремиссии, характеризующейся отсутствием клинических проявлений без необходимости в приеме патогенетической и симптоматической терапии, удалось достичь 4 (25 %) больных с рефрактерной миастенией. При этом у 2 больных (№ 1 и № 14) в течение всего периода наблюдения (2 года) не отмечено обострения

болезни; у 2 других (№ 2 и № 13) через 9 и 24 мес после курса ритуксимаба наблюдалось ухудшение, что потребовало возобновления ГКС-терапии и проведения повторного короткого курса (1–2 инфузии) ритуксимаба. В 9 (56 %) случаях была достигнута медикаментозная ремиссия с наличием минимальной симптоматики на фоне поддерживающих доз ГКС и АХЭП. Клинический статус 3 пациентов (№ 6, 8, 9) по шкале QMG Score улучшился, суточные дозы патогенетической и симптоматической терапии были уменьшены. Из этих больных 2 имели ювенильный дебют миастении в возрасте 12–13 лет, паттерн распределения мышечной слабости был конечностно-поясным.

Эффект проводимой терапии у 12 больных был отмечен уже после 1-й или 2-й инфузии. У 4 (25 %) пациентов улучшение наступало несколько позже, через 1–3 нед после окончания курса ритуксимаба. В среднем положительные изменения состояния отмечены через $3,4 \pm 2,2$ нед от начала инфузий. Максимальное улучшение отмечалось в более широком временном диапазоне – 1–12 мес после окончания курса (в среднем $4,1 \pm 2,7$ мес).

Как было отмечено выше, положительное влияние курса ритуксимаба выражалось также в появлении возможности существенно снизить, вплоть до полной отмены, патогенетическую и симптоматическую терапию по следующей схеме: в первые 3 мес после введения ритуксимаба отменяли АХЭП и циклоспорин. В дальнейшем, соответственно клиническому статусу пациентов, более постепенно снижали дозу ГКС. Отмечено, что проведенное лечение привело к повышению чувствительности больных даже к небольшим поддерживающим дозировкам ГКС, чего не наблюдалось до включения в исследование.

Применение ритуксимаба характеризовалось хорошей переносимостью. Инфузионные реакции (ощущение раздражения в горле и отека глотки, бронхоспазм и др.) возникли у 8 (50 %) больных, при этом реакции легко нивелировались снижением скорости инфузии и дополнительным введением антигистаминных препаратов. Возникновение инфузионных реакций чаще наблюдали на первое введение ритуксимаба. У 8 (50 %) больных в послеинфузионном периоде

Tab.3. The score of the efficacy and the safety of rituximab in the refractory myasthenia

Clinical characteristics	Norms of the efficiency of treatment							The safety of treatment		The effect of rituximab on myasthenia current
	QMG before	QMG after	The first improvement in weeks/ months	The maximum Improvement in months	The duration of remission, months	The need of repeated courses, deterioration	Infusion reactions	Side effects		
Patient number; Sex/age of onset/ age of rituximab therapy/ ACHR “+” or “-“, thymus pathology/ MGFA form of MG before rituximab/ comorbidities									1. Full remission 2. Medication remission 3. Mild exacerbation 4. Improvement 5. No change 6. Deterioration 7. Fatal	
№1 F/19/28/ ACHR “-“, thymus hyperplasia/ IVB-V	7	2	2 weeks	3.5 months	24+ months	-	-	-	Full remission	
№2 F/13/31/ ACHR “+“, thymus hyperplasia/ IVB-V	18	4	1 week	1 month	24-months	exacerbation	1st infusion: throat irritation, nausea; between 3rd and 4th infusion – flu-like reaction	After 1 month: 1) loss of hair within 2 months; 2) arthralgia - 3 months	Full remission 24 months, then the aggravation	
№3 F/13/31/ ACHR “+“, thymus hyperplasia / IVA	28	8	4 weeks	5 months	24+ months	-	1st infusion: throat irritation	-	Medication remission	
№4 F/17/30/ ACHR “+“, thymus hyperplasia / IVB-V	30	9	6 weeks	3 months	24+ months	-	Between 3rd and 4th infusion: nausea, flu-like reaction	-	Medication remission	
№5 F/18/24/ ACHR “+“, thymus hyperplasia/ IVB-V	13	3	4 weeks	6 months	24+ months	-	1 st -4 th infusions – mild nausea	ARVI last 2 weeks after the course	Medication remission	

Продолжение табл. 3

Clinical characteristics	Norms of the efficiency of treatment							The safety of treatment		The effect of rituximab on myasthenia current
№6 F/13/24/ ACHR "++", thymus hyperplasia / IVA (patient confined to a wheelchair)	33	14	2 weeks	4-6 months	24+ months	-		In early hours of the 1 st infusion - irritation and swelling of the pharynx, heat of the face and body, dizziness, palpitation	Hypotension, dizziness, noise in ears – the 1 st month after the course	Improvement
№7 F/23/28/ ACHR "++", thymus hyperplasia / III-IVB	15	8	4 weeks	12 months	24+ months	-		-	-	Medication remission
№8 F/23/26/ ACHR "++", thymus hyperplasia / IVA	19	16	8 weeks	4 weeks	24+ months	-		1 st and 2 nd infusion – irritation in the throat the first 20-30 min. Between the 1 st and 2 nd infusion – ARVI	-	Improvement
№9 F/12/41/ ACHR "++", thymus hyperplasia / IVB	17	10	4 weeks	4 months	24+ months	-		In the first 20-40 minutes 1 st infusion – irritation in the throat, heat of the face, palpitation, backache	-	Improvement
№10 F/69/75/ ACHR "++", no thymectomy, thymus atrophy/ IVB, endocrine ophthalmopathy	18	6	8 weeks	4 months	24+ months	-		1 st infusion – chill, fever 38- 39,5°C (flu-like signs)	-	Medication remission
№11 F/26/30/ ACHR "++", thymus hyperplasia / IVA	20	7	2 weeks	4 months	24+ months	-		-	ARVI late 2 weeks after the course	Medication remission

Окончание табл. 3

Clinical characteristics	Norms of the efficiency of treatment						The safety of treatment	The effect of rituximab on myasthenia current
	25	7	4 weeks	7 months	24+ months	-		
№12 F/11/36/ ACHR ^{α+α} , thymoma/ IVA, hepatitis C							1 st -4 th infusions – a short-term increase levels of LDH, ALP, AST, ALT, swelling of the face and fingers	Medication remission
№13 F/17/39/ ACHR ^{α+α} , thymus hyperplasia / IVA	28	9	1 week	2 months	9- months	exacerbation	1st infusion – bronchospasm, regressed while slowing the rate of infusion	Full remission with exacerbation in 9 months
№14 F/24/28/ ACHR ^{α+α} , thymus hyperplasia / IVB-V	22	2	2 weeks	4 months	36+ months	-	1st infusion – Throat swelling	Full remission
№15 F/12/20/ ACHR ^{α+α} , thymus hyperplasia / IVA	26	8	2 weeks	3 months	24+ months	-	-	Medication remission
№16 F/15/34/ ACHR ^{α+α} , thymus hyperplasia / IVB-V	10	4	1 week	1 month	24+ months	-	-	Medication remission

Note. LDH – lactate dehydrogenase; ALP – alkaline phosphatase; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase.

Tab. 4. The frequency and time of adverse reactions occurrence in patients with refractory myasthenia treated with rituximab

Adverse reactions	The number of patients, <i>n</i> (%)	The number of infusions, time of occurrence
Reactions of skin and mucous membranes		
Irritation in the throat, swelling of the throat, bronchospasm	8 (51)	1st infusion
"Heat of the face and body"	2 (12)	1st infusion
Itchy lichenoid dermatitis	1 (6)	4 months after the course
Peripheral edema of the fingers	1 (6)	1st-4th infusions
Increased hair loss	1 (6)	2 months after the course
Hypovolemic reactions		
Dizziness, tinnitus	5 (31)	1st infusion – 4 1st–4th infusions – 1
Nausea		
Palpitation		
Hypotension		
Back pain		
Flu-like reactions		
Fever 38–39,5 °C	3 (19)	1st infusion – 1 2nd–4th infusions – 2
Озноб		
Infections		
ARVI	3 (19)	After the 1st infusion, 2 weeks after the course, 2 months after the course
Exacerbation of chronic hepatitis C with the increase in the activity of LDH, ALP, AST, ALT	1 (6)	1st-4th infusions and 3 months after infusion
Other		
Arthralgia (in large and small joints of hands, knee joints) with increase of C-reactive protein to 6 ml /l (normal 0-6 mg /l)	1 (6)	3 months after course
Hypotension, dizziness, tinnitus	1 (6)	1st month after the course

Note. LDH – lactate dehydrogenase; ALP – alkaline phosphatase; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase.

с разной частотой наблюдали другие нежелательные реакции (табл. 4).

Таким образом, проведенное исследование показало, что ритуксимаб выгодно отличается от цитостатиков 1-й (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан) и 2-й линии (микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус) высокой эффективностью, быстрым развитием клинического эффекта, хорошей переносимостью во всех возрастных группах, относительно небольшим количеством побочных эффектов, повы-

шением общей сопротивляемости к инфекциям и достаточной продолжительностью ремиссии (до 2–3 лет) (рис. 5).

Обсуждение

Ритуксимаб – препарат на основе химерных моноклональных антител к поверхностному антигену В-лимфоцитов (CD20). Антиген CD20 представляет собой трансмембранный белок, экспрессирующийся на поверхности большинства зрелых В-лимфоцитов (исключая плазматические клетки) и пре-В-лимфоцитов [1, 14]. Механизм действия ритуксимаба обусловлен связыванием с гидрофобным трансмембранным фосфорилированным протеином CD20, при этом он специфичен к антигену CD20 как здоровых, так и злокачественных клеток. Ритуксимаб приводит к делеции В-лимфоцитов (CD20), вызывая лизис посредством комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также запуска апоптоза клетки-мишени [14].

Благодаря специфическому действию в отношении В-лимфоцитов (CD20) ритуксимаб служит средством стандартной терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы и ряда других неходжкинских лимфом, хронического лимфолейкоза. Ритуксимаб используется в лечении ревматоидного артрита у больных с непереносимостью или неадекватным ответом при проведении болезньюмодифицирующей терапии с использованием 1 или более факторов некроза опухоли α , а также у больных ANCA-ассоциированными васкулитами [14].

В последние годы накапливается клинический опыт применения ритуксимаба в лечении многих аутоиммунных заболеваний человека – миастении гравис, рассеянного склероза, оптикомиелита Девика, хронических воспалительных полинейропатий, системной красной волчанки, болезни Шегрена, системного васкулита, идиопатических воспалительных миопатий, антифосфолипидного синдрома и др. В большинстве случаев ритуксимаб с успехом применяли у пациентов с крайне тяжелым течением болезней, резистентных ко всем стандартным видам терапии ГКС, ЦТИМС, ВВИГ, экстракорпоральным методам очищения крови [13–16].

В-лимфоциты играют важную роль в патогенезе большого числа аутоиммунных заболеваний [8, 9, 1–16]. Традиционно значение В-лимфоцитов сводится к выработке аутоантител плазматическими клетками. При неврологических заболеваниях этот механизм преобладает при миастении и ряде нейропатий [13, 16]. Повреждение тканей происходит при связывании аутоантител с антигенами, активации системы комплемента и антител-зависимой клеточной цитотоксичности. Аутоантитела и иммунные комплексы активируют Fc-рецепторы макрофагов и дендритных клеток, что приводит к выработке цитокинов, запускающих дальнейшее повреждение тканей.



Patient №1, 19 y.o.
Before the disease



The same patient, the 9th year of the disease.
Steroid- and sandimmun dependent current,
the Cushing's syndrome



The same patient 6 months after rituximab
treatment. Persistent medication remission.
Stopped accepting of
methylprednisolone, cyclosporine and
anticholinergic drugs



Patient №7, 21 y.o.
Before the disease



The same patient, the 5th year of the disease
Steroid dependent myasthenia. The Cushing's
syndrome. Paresis of a facial muscles ("cross
smile")



The same patient, 1 year after a course
of rituximab, not full medication remission,
dosage of corticosteroids reduced to 50%,
anticholinergic drugs were canceled. Power
of facial muscles restored



Patient №14, 24 years old
Before the disease



The same patient, the 4th year of disease
Steroid- and cyclosporine dependent
current. The Cushing's syndrome. Chronic
herpes infection



The same patient, 2 years after a course
of rituximab. Full remission. Cyclosporine,
corticosteroids and anticholinergic drugs
were stopped

Fig.5. Patients before and after treatment with rituximab (photos submitted by patients and published with their consent)

Другим важным аспектом является процесс презентации антигена. В-лимфоцит связывает антиген, после чего происходит его интернализация и последующее представление в комплексе с молекулой главного комплекса гистосовместимости II типа Т-лимфоциту. Взаимодействие ведет к клональной экспансии цитотоксических Т-лимфоцитов и выработке Т-лимфоцитами цитокинов, медиаторов воспаления (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, и IL-16, TNF), что приводит к миграции дендритических клеток, активации макрофагов, проявлению регуляторных свойств Т-лимфоцитов и предоставлении обратной информации В-лимфоцитам [8, 9, 14–16]. Другим механизмом является участие в образовании *de novo* и поддержании эктопических герминативных центров (неолимфогенез) в межбололочном пространстве ЦНС, что может быть одним из механизмов действия ритуксимаба при рассеянном склерозе и оптикомиелите Девика.

Высокая эффективность и безопасность использования ритуксимаба показано при всех формах миастении, включая AXP+ и MuSK+ [17]. Многие авторы принципиально подчеркивают преимущество именно ритуксимаба при такой труднокурабельной форме как MuSK+-миастения [18, 19]. Показано, что у этой категории больных достоверно уменьшается концентрация в сыворотке IgG4, а продолжительность ремиссий значимо дольше, чем при AXP+-миастении и может не требовать проведения повторных курсов лечения ритуксимабом.

Препарат показал свою высокую эффективность при миастении с поздним дебютом, при сочетании

миастении с тимоматами [20], а также при детских и ювенильных формах [21, 22]. Имеются публикации об эффективности ритуксимаба в лечении рефрактерных случаев миастенического синдрома Ламберта–Итона [23]. По данным проведенного метаанализа [24], объединившего результаты 37 опубликованных исследований и сообщений по опыту применения ритуксимаба при миастении гравис, положительный результат был достигнут у 83,9 % больных. Максимальная частота ответа наблюдалась в группе MuSK+- пациентов и составила 88,8 %. Показатель для группы с AXP+ составил 80,4 % и 85,6 % для серонегативных пациентов. Важно отметить, что проведенный в исследовании регрессионный анализ не выявил влияния показателей тяжести миастении и частоты повторных инфузий ритуксимаба на эффективность терапии.

Заключение

Нет сомнения, что ритуксимаб является высокоэффективным и относительно безопасным препаратом для лечения рефрактерной миастении [24] и других тяжелых аутоиммунных заболеваний. Его внедрение в клиническую практику по праву можно считать крупным достижением медицины начала XXI века, которое имеет не только важное клиническое, но и теоретическое значение, поскольку способствует расшифровке фундаментальных звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний человека. При этом ритуксимаб является родоначальником нового направления в лечении аутоиммунных забо-

леваний человека, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета [25].

Внедрение генно-инженерных биологических агентов позволяет надеяться на то, что в ближайшем

будущем излечение или стойкая длительная ремиссия у пациентов, страдающих различными аутоиммунными заболеваниями, и миастенией в частности, станет реальностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014;175(3):408–18.
2. Щербакова Н.И., Разумовский А.Ю., Митупов З.Б. и др. Особенности детской миастении с антителами к специфической мышечной тирозинкиназе. *Неврологический журнал* 2014;19(6):36–43. [Shcherbakova N.I., Razumovskiy A.Yu., Mitupov Z.B. et al. Peculiarities of children's myasthenia with antibodies to specific muscle tyrosine kinase. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2014;19(6):36–43. (In Russ.)].
3. Burden S.J., Yumoto N., Zhang W. The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5(5):a009167.
4. Yumoto N., Kim N., Burden S.J. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature* 2012;489(7416):438–42.
5. Zhang B., Tzartos J.S., Belimezi M. et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69(4):445–51.
6. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 224 с. [Kuzin M.I., Gecht B.M. Myasthenia. Moscow, Medicine, 1996. 224 p. (In Russ.)].
7. Zebardast N., Patwa H.S., Novella S.P., Goldstein J.M. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;41(3):375–8.
8. Townsend M.J., Monroe J.G., Chan A.C. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev* 2010;237:264–83.
9. Lisak R.P., Ragheb S. The role of B cell-activating factor in autoimmune myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2012;1274:60–7.
10. Keung B., Robeson K.R., DiCapua D.B. et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(12):1407–9.
11. Barohn R.J., McIntire D., Herbelin L. et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:769–72.
12. Bedlack R.S., Simel D.L., Bosworth H. et al. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005;64(11):1968–70.
13. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 208 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain–Barre Syndrome: Diagnostics and Treatment. Moscow: MEDpress-Inform, 2011. 208 p. (In Russ.)].
14. Marinou C., Dalakas. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;10:4.
15. Mixalis L., Kosmidis, Marinou C., Dalakas. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological diseases. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3(2):93–105.
16. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Синдром Гийена–Барре: особенности восстановления демиелинизирующих и аксональных форм. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012;6(4):18–25. [Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Guillain–Barre Syndrome: Peculiarities of recovery from demyelination and axonal forms. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2012;6(4):18–25. (In Russ.)].
17. Hain B., Jordan K., Deschauer M., Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006;33(4):575–80.
18. Illa I., Diaz-Manera J., Rojas-Garcia R. et al. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008;201–202:90–4.
19. Burusnukul P., Brennan T.D., Cupler E.J. Prolonged improvement after rituximab: two cases of resistant muscle-specific receptor tyrosine kinase + myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010;12(2):85–7.
20. Lindberg C., Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis—experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010;122(4):225–8.
21. Koul R., Al Futaisi A., Abdwani R. Rituximab in severe seronegative juvenile myasthenia gravis: review of the literature. *Pediatr Neurol* 2012;47(3):209–12.
22. Wylam M.E., Anderson P.M., Kuntz N.L., Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003;143(5):674–7.
23. Maddison P., McConville J., Farrugia M.E. et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):671–3.
24. Iorio R., Damato V., Alboini P.E. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2014 Oct 12.
25. Насонов Е.Л. Материалы совещания экспертов по регистру пациентов с ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб (Мабтеру). *Научно-практическая ревматология* 2008;1. Приложение 3–10. [Nasonov E.L. Materials of consultation of experts for the register of patients with rheumatoid arthritis that receive rituximab (Mabtera). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2008;1. Appendix: 3–10. (In Russ.)].

Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом поясно-конечностной миодистрофии

С.А. Курбатов^{1,2}, С.С. Никитин³, Е.Ю. Захарова⁴

¹ АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;
Россия, 394018, Воронеж, Московский просп., 11;

² ООО ДЦ «Диагностика плюс», Россия, Воронеж;

³ Общество специалистов по нервно-мышечным болезням; Россия, Москва;

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

Контакты: Сергей Александрович Курбатов kurbatov80@list.ru

Болезнь Помпе (БП) или гликогеноз 2-го типа — редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Выделяют 2 основные формы БП — младенческую, с дебютом в первый год жизни, и БП с поздним началом (БППН), с дебютом в любом возрасте после первого года жизни. В основе обеих форм лежат одинаковые генетический и патофизиологический механизмы развития, проявляющиеся мутацией гена GAA и снижением активности фермента кислой- α -глюкозидазы, в результате чего в клетках тканей организма накапливается гликоген. Клинически БППН характеризуется вариабельностью поражения скелетной и дыхательной мускулатуры и в отличие от тяжелой, быстро прогрессирующей полиорганной патологии при младенческой форме, может сочетаться лишь с минимальными поражениями сердца и других органов. Фенотипический полиморфизм, незначительное повышение креатинкиназы вызывают затруднения в дифференциальной диагностике БППН и большой группы наследственных и ненаследственных миопатий. Представлен случай диагностики и дифференциальной диагностики БППН с фенотипом поясно-конечностной миодистрофии.

Ключевые слова: болезнь Помпе, болезнь Помпе с поздним началом, гликогеноз 2-го типа, болезнь накопления, кислая α -глюкозидаза, ген GAA, заместительная энзимотерапия, миопатия, креатинкиназа

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-62-68

Late-onset Pompe disease with phenotype of the limb-girdle muscular dystrophy

S.A. Kurbatov^{1,2}, S.S. Nikitin³, E. Yu. Zakharova⁴

¹ Regional Medical Diagnostic Centre; Moskovsky Prospekt 11, 394026, Voronezh, Russia;

² LLT "Diagnostika-plus"; Voronezh, Russia;

³ Research Institute of Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

⁴ Russian Research Center for Medical Genetics RAMNS, Moskvorechye 1, 115478, Moscow, Russia

Pompe disease, also known as type II glycogenosis, is a rare autosomal recessive disease. Two main types include early-onset Pompe disease — severe, rapidly progressive multisystem deficiency, manifesting on the first year of life, and late-onset Pompe disease (LOPD), with the age of onset ranging from the first year till late adulthood. Both types are caused by the deficiency of lysosomal acid- α -glucosidase due to the mutations in GAA gene, leading to an excessive storage of glycogen in body cells. LOPD is a slowly progressive disease with a primary lesion of a skeletal, respiratory and cardiac muscles, affected in different grade, and moderately elevated creatine kinase. It is often difficult to perform differential diagnosis with a large group of hereditary and non-hereditary myopathies. We present a case report of LOPD with signs of limb-girdle muscular dystrophy.

Key words: Pompe disease, late-onset Pompe disease, glycogenosis type II, storage disease, acid- α -glucosidase, GAA gene, enzyme replacement therapy, myopathy, creatine kinase

Введение

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз 2-го типа (ОМIM: 232300), — редкое аутосомно-рецессивное заболевание с выраженной клинической гетерогенностью и крайне широким распределением по возрасту дебюта. Сегодня выделяют 2 основные формы гликогеноза 2-го типа: младенческую форму БП (МБП) и БП с поздним началом (БППН). Обе формы имеют одинаковые генетическую природу и патофизиологические механизмы развития. Единственным

разграничивающим критерием является возраст дебюта. МБП начинается на первом году жизни, характеризуется выраженным вовлечением скелетной мускулатуры, наличием полиорганной патологии, тяжелым прогрессирующим течением и чаще всего смертью до 2 лет при отсутствии лечения. БППН может проявляться в любом возрасте после 1 года с преимущественным поражением скелетных мышц и значительно

реже встречающейся полиорганной патологией с меньшей выраженностью поражения и медленно прогрессирующим течением. БППН характеризуется крайней вариабельностью поражений разных мышц и возраста появления первых симптомов, что часто делает эту форму патологии схожей с поясно-конечностными миодистрофиями (ПКМД) и затрудняет своевременную постановку диагноза [1–5].

Причина БП — мутации гена *GAA*, приводящие к дефициту кислой α -глюкозидазы (α -ГЗД) и избыточному накоплению гликогена в лизосомах с последовательным каскадным разрушением клеток и поражением различных тканей организма [6]. Мутации только в обеих копиях гена *GAA* приводят к БП, разные мутации обуславливают разную степень дефицита α -ГЗД. При МБП активность α -ГЗД в клетках кожи фибробластов снижается до уровня $< 1\%$, в то время как при БППН активность α -ГЗД может колебаться в пределах 1–40 % [4, 6, 7]. Основной и недорогой метод диагностики снижения активности α -ГЗД при БП — определение активности фермента в лимфоцитах из сухого кровяного пятна (dot blood sample, DBS), не требующий специальных условий для взятия образца крови, а также транспортировки и хранения. Окончательным подтверждением БП служит выявление мутаций в гене *GAA* [7].

Разработка и включение с 2006 г. в стандарты лечения БП в США и странах Европы, а с 2014 г. в России ферментозаместительной терапии (ФЗТ) позволили снизить смертность пациентов с БП, уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить качество жизни больных с БП [8, 9]. Возможность терапии с использованием ФЗТ привела к выявлению до 7 % случаев БППН при направленном диагностическом скрининге активности α -ГЗД по DBS суммарно у 500 больных из разных клинических групп — пациентов с бессимптомной и малосимптомной персистирующей гиперкреатинкиназемией, неклассифицируемыми миопатиями, гиперкреатинкиназемией ПКМД с неустановленным генетически дефектом [10–12].

Ниже представлено клиническое наблюдение молекулярно-генетически подтвержденной БППН с фенотипом ПКМД.

Исследование активности фермента α -ГЗД и молекулярно-генетическое обследование проведено в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ.

Клиническое наблюдение

Больная Т., 35 лет, направлена для проведения электромиографического исследования с диагнозом ПКМД. При осмотре пациентка жаловалась на медленно, неуклонно прогрессирующую слабость в мышцах ног, меньше — в мышцах рук, затруднение при вставании со стула и подъеме по лестнице, одышку при ходьбе, боли и судороги в мышцах голени после длительной ходьбы, похудение мышц бедер и плечевого пояса.

Из анамнеза. Родилась от первой беременности с токсокозом во 2-й половине; роды прошли в срок на 30-й неделе. Масса тела при рождении 2100 г, длина тела 51 см, выписана из роддома на 7-е сутки. На искусственном вскармливании. Психомоторное развитие по возрасту, самостоятельная ходьба с 10 мес. В школе активно посещала спортивные секции, до 14 лет неоднократно занимала призовые места на соревнованиях по художественной гимнастике. В 15 лет впервые заметила трудности при выполнении привычных физических упражнений и в последующем занятия гимнастикой прекратила. В 20 лет родила здоровую дочь, не испытывала проблем при ношении дочери на руках, но стала замечать затруднения при вставании с корточек. С 22 лет беспокоят боли в спине, стало трудно удерживать поясницу при наклоне вперед. По причине слабости в мышцах спины впервые обратилась к неврологу и длительно лечилась по поводу остеохондроза. В 26 лет отметила затруднения при подъеме по лестнице, не могла свободно и без вспомогательных приемов приседать на корточки и вставать, при вставании со стула опиралась на руки, изменилась походка — по типу утиной. В 35 лет в связи с неуклонным прогрессированием мышечных симптомов, а также с появлением дыхательных нарушений в виде одышки при незначительной физической нагрузке направлена неврологом центральной районной больницы в Воронежскую медико-генетическую консультацию, где после первичного осмотра поставлен предварительный диагноз ПКМД, с рекомендацией определения уровня креатинкиназы (КК), проведения электромиографического (ЭМГ) исследования и компьютерной томографии (КТ) мышц ног.

Генеалогический анамнез. Отец З., 1955 г.р., здоров, проходил воинскую службу, работает механизатором. Мать М., 1958 г.р. здорова. Родители родом из села с населением менее 6 тыс. человек. Дочь Н., 1999 г.р., здорова. Брат А., 1984 г.р., с рождения наблюдается в связи с диагностированным детским церебральным параличом, имеет двоих здоровых детей: мальчика 2010 г.р. и девочку 2013 г.р.

Данные клинического осмотра: правильного телосложения, масса тела 58 кг, рост 170 см. Окружность плеча справа/слева 24/24 см, предплечья 24/24 см, бедра 55/53 см, голени 37/37 см соответственно.

Неврологический статус. Контактна, эмоционально стабильна. Когнитивных нарушений нет. Черепные нервы: движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет, слабость по шкале MRC в круговых мышцах рта до 4 баллов, грудинно-ключично-сосцевидных мышц — до 3 баллов (затруднен подъем головы из положения лежа). Слабости мышц языка не выявлено. Умеренная атрофия мышц плеча, дельтовидных, подлопаточных и надлопаточных мышц, параспинальных мышц в грудном отделе, мышц задней поверхности бедер и ягодичных мышц (рис. 1); выраженная атрофия больших грудных мышц (см. рис. 1а). Тонус мышц проксимальных отделов рук и ног снижен, в дистальных отделах не изменен. Сухожильные рефлексы с бицепсов живые, D = S; с трицепсов и карпорадиальные



Fig. 1. Patient T., 35 y.o. a) flat smile, atrophy of major and minor pectoral muscles; б) moderate atrophy of the deltoid, bicipital, rhomboid, supra- and infraspinatus, paravertebral and widest muscles; в) the characteristic posture of a patient with a deviation back of the shoulder girdle and lumbar spine hyper lordosis, weakness of the muscles of the anterior abdominal wall

снижены, $D = S$; коленные низкие, $D > S$, ахилловы живые, $D = S$. Сила мышц по MRC (в баллах): в сгибателях/разгибателях кисти — 5, сгибателях предплечий — 4, трицепсах — 5, дельтовидных мышцах — 3, больших грудных мышцах — 2; подвздошно-реберных и длиннейших мышцах груди и ягодичных мышцах — 2; четырехглавой мышце бедра справа/слева — 3,5/3, сгибателях голени спра-

ва/слева — 3/2, дистальных мышцах ног — 5, мышцах передней стенки живота — 3. Патологических стопных знаков нет. Походка по типу утиной, усилен поясничный лордоз. Лестничное вставание из положения со стула, с корточек не встает. Свободно ходит на пятках и пальцах. Крыловидных лопаток нет. Чувствительных нарушений нет. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, коленно-пяточную пробу из-за пареза выполнить не может. В позе Ромберга устойчива.

Лабораторные исследования. В клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи отклонений в содержании белка, триглицеридов, холестерина, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты нет. КК — 324 Ед/л (норма 24–140), аланинаминотрансфераза — 90,4 Ед/л (норма 0–33), аспартатаминотрансфераза — 65,1 Ед/л (норма 0–34).

Инструментальные исследования. Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости, электрокардиограмма патологии не выявили.

При спирографии выявлено снижение форсированной жизненной емкости легких на 13,3 % (с 3,31 до 2,87 л) при выполнении пробы в положении лежа на спине.

Данные стимуляционной ЭМГ: скорость проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног, параметры М-волны и потенциал действия нерва в пределах нормальных значений.

ЭМГ игольчатыми электродами (иЭМГ): средняя длительность ПДЕ в дельтовидной и большеберцовой мышце снижена, средняя амплитуда ПДЕ в дельтовидной мышце уменьшена (рис. 2а и 3а), в большеберцовой

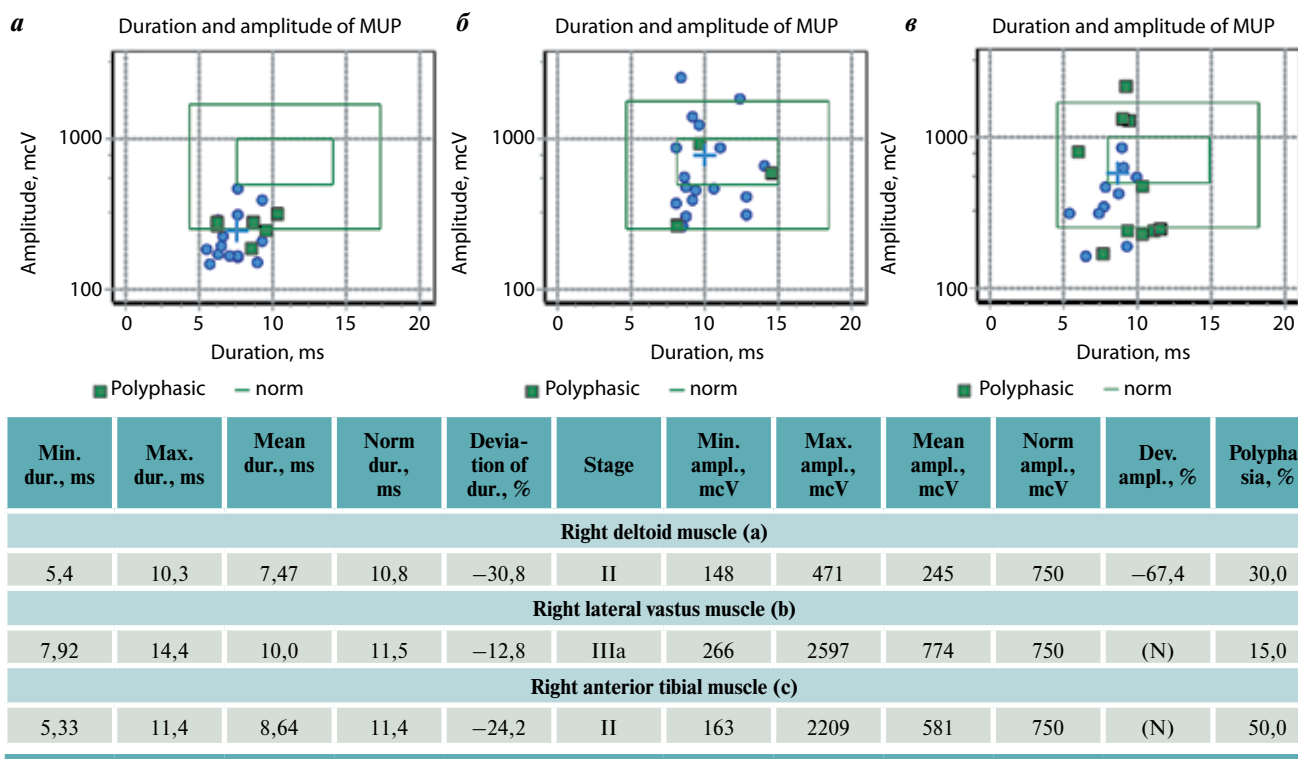


Fig. 2. Distribution histogram of the duration, amplitude and MUP

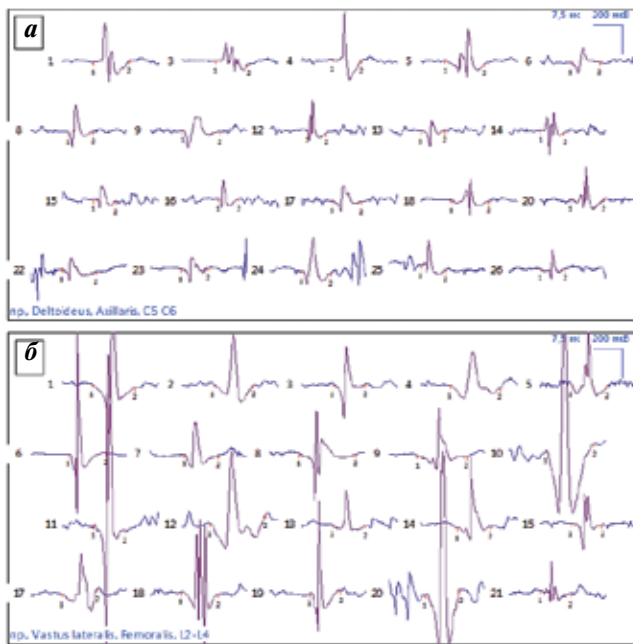


Fig. 3. MUP: a — m. deltoideus; b — m. vastus lateralis (MUP parameters — see fig. 2a, b)

мышце средняя амплитуда в норме с отдельными ПДЕ высокой амплитуды, с полифазией до 50 % (рис. 2в). Средняя длительность ПДЕ в латеральной широкой мышце бедра на нижней границе нормы, имеются отдельные гигантские ПДЕ (рис. 2б и 3б). Кривые ПДЕ с дельтовидной и латеральной широкой мышцы бедра представлены на рис. 3. Спонтанная активность в виде единичных миотонических разрядов и положительных острых волн зарегистрирована в дельтовидной и параспинальной мышцах.

На КТ мышц ног неоднородная атрофия с замещением мышечной ткани жировой полусухожильных, полуперепончатых, двуглавых мышц бедра, нижней порции прямых мышц бедра; диффузная атрофия ягодичных и приводящих мышц; компенсаторная гипертрофия тонких мышц; признаков жировой инволюции мышц голени не выявлено (рис. 4).

Гистологическое исследование биоптата латеральной мышцы бедра: морфологическая и гистохимическая



Fig. 4. CT of the thigh muscles including shins: a longitudinal section of the right and left leg. Central part - sections that correspond to the numbered dashed lines (orange) on the longitudinal cuts. On CT-images: a heterogeneous muscle atrophy with a predominance on the left side, with fatty replacement and compensatory hypertrophy of m. semitendinosus; heterogeneous atrophy of m. semimembranosus, m. biceps femoris and the lower portions of m. rectus femoris; diffuse atrophy of m. gluteus and m. adductor femoris; compensatory hypertrophy of m. gracilis; normal muscles of the shin (changes are indicated by white arrows)

картина на светооптическом уровне характерна для болезни накопления типа гликогеноза (рис. 5).

Анализ активности фермента α -ГЗД и ДНК-анализ проведены в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАН. В лейкоцитах цельной крови выявлено снижение активности α -ГЗД до 2,4 нМ/мг/ч (норма 13,0–53,6); далее методом прямого секвенирования в гене GAA обнаружена замена с.-32-13T>G, описанная в базе данных по мутациям HGMD (CS941489), и замена с.307T>G (p. Cys103Gly), описанная в базе данных по мутациям HGMD (CM040049) в компаунд-гетерозиготном состоянии, что подтвердило диагноз БП.

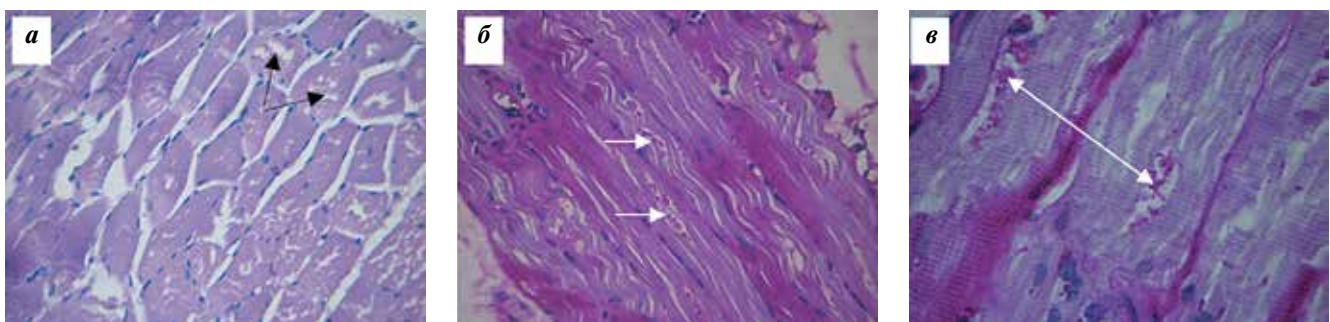


Fig. 5. Muscle biopsy: a — Hematoxylin and eosin, $\times 400$: vacuolisation of muscle fibers (black arrow) sometimes; b ($\times 400$), c — positive PAS-reaction, $\times 1000$: glycogen storage in muscle fibers cytoplasm (white arrows)

В соответствии с процедурой подтверждения возможного лечения пациентка с установленным диагнозом БППН по направлению с места жительства была осмотрена в Научном центре неврологии РАН, где было сделано заключение о необходимости внутривенной ФЗТ аглюкозидазой альфа (Майозайм, в дозе 20 мг/кг, каждые 2 нед) пожизненно с учетом выраженности моторного дефекта и развития дыхательных нарушений.

На момент описания случая проведен первый курс введения.

Обсуждение

БППН относится к сложно диагностируемым наследственным болезням мышц, что связано с крайне широким диапазоном дебюта — от 1 года до 75 лет — и, как правило, крайне медленным прогрессированием болезни. Часто признаки и исподволь развивающиеся симптомы воспринимаются пациентами как индивидуальные особенности (например, неспособность свистеть или сложить губы в трубочку из-за слабости круговой мышцы рта, смазанность речи из-за слабости и увеличения языка и др.), что на годы задерживает обращение к врачу [1, 7]. Выраженный фенотипический полиморфизм и сходство БППН с большой группой нервно-мышечных заболеваний и при отсутствии настороженности относительно БП отдалают постановку диагноза в среднем на 7 лет [13, 14]. Увеличение в последние годы числа публикаций по БППН повысило информированность врачей, а также расширило понимание клинического спектра заболевания. Предложены алгоритм диагностики БППН и критерии назначения ФЗТ, что позволяет избежать ранней гибели пациента и снижать скорость инвалидизации при условии максимально раннего начала терапии [2, 7, 13, 14]. Время задержки диагноза в описанном в отечественной литературе случае БППН составил 10 лет с момента первого обращения (47 лет от момента появления первых признаков болезни) [1], а в приведенном нами наблюдении диагноз поставлен через 13 лет после первого обращения к неврологу (спустя 20 лет после появления первых признаков болезни). В целом это демонстрирует общую проблему диагностики БППН в мировой практике и диктует необходимость более широкого освещения алгоритма выявления и методов диагностики БППН [1].

Представленная нами больная имела ярко выраженные признаки ПКМД и, как часто отмечается при БППН, не соответствовала ни одной из конкретных нозологических форм при детальном анализе симптомов. Поражение мышц, выявляемое при КТ бедер у пациентки, не противоречило по распределению (см. рис. 4) ПКМД 1А, 1D (ген *DNAJB6*), 2А, 2В, 2D, 2I, 2L, а также дистрофической миотонии 1-го (ДМ1) и 2-го (ДМ2) типа, миофибриллярной миопатии 4-го типа, лице-лопаточно-плечевой миодистрофии (ЛЛПМ), центронуклеарной миопатии (ген *DYN2*),

а также другим более редким миопатиям. Однако перечисленные первично-мышечные заболевания были поставлены под сомнение: для длительного течения ПКМД 1А, 1D (ген *DNAJB6*), 2А, 2В, 2I, 2L, ДМ1, миофибриллярной миопатии 4-го типа, центронуклеарной миопатии (ген *DYN2*) характерно вовлечение мышц голени [15–19], которые оказались интактны у нашей больной (см. рис. 4). В отличие от альфа-саркагликанопатии (ПКМД 2D), при которой описывают крайне высокие значения КК (> 5000 Ед/л) [20]; в рассматриваемом случае повышение КК было незначительным. Фенотип нашей больно чрезвычайно близок к ЛЛПМ, если учитывать выраженную клиническую вариабельность последней, но для ЛЛПМ не характерно вовлечение мышц шеи и подлопаточных мышц, выявленное у нашей больной [21]. Клинические данные, уровень КК, результаты ЭМГ и нейровизуализационные изменения мышц у рассматриваемой пациентки схожи с проявлениями ДМ2, но отсутствие гипертрофии икроножных мышц, характерной для ДМ2, подсажали необходимость направить диагностический поиск в другое русло. Минимальные изменения при игольчатой ЭМГ в латеральной мышце бедра и миогенный паттерн в дельтовидной мышце (см. рис. 2а, б и рис. 3), атрофия и парез больших грудных мышц (см. рис. 1а) и наличие дыхательных нарушений, отсутствие пареза и атрофий мышц кисти склонили в пользу гликогеноза 2-го типа [22]. После выявления снижения α -ГЗД диагноз БППН не вызывал сомнения, что нашло подтверждение при ДНК-диагностике.

В каждом конкретном случае БППН фенотипически и по характеру течения болезни может напоминать любую из упомянутых выше миопатий, долго не позволяя подойти к правильному диагнозу. Следует отметить, что неспецифичность и полиморфность изменений при игольчатой ЭМГ-исследовании, а также возможность ложноотрицательного результата биопсии снижают диагностическую значимость данных методов [7]. Это хорошо демонстрирует гистологическое исследование мышцы нашей пациентки: в биоптате нет миодистрофических изменений, что согласуется с нормальной структурой ПДЕ при иЭМГ в той же мышце; выявляется крайне малое количество пылевидных включений гликогена при ШИК-реакции (см. рис. 5 б, в).

На сегодняшний день «золотым стандартом» дифференциальной диагностики БППН со всем спектром заболевания является недорогой и доступный метод определения активности α -ГЗД из лейкоцитов с помощью DBS. В России анализ проводится бесплатно в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАН при поддержке компанией Джензайм группы Санофи.

В результате разработки патогенетического лечения и доступности ферментативной диагностики в ряде стран Европы и США БП включена в программу скри-

нинга новорожденных [23, 24]. Для выявления БППН широко используется определение активности α -ГЗД у всех больных с неверифицированными миопатиями и гиперККемией, что позволяет выявлять около 7 % больных и начинать более раннюю ФЗТ [11].

Выводы

Выраженная клиническая гетерогенность БППН, протекающая под маской миопатий разной генетической природы, и наличие успешного патогенетичес-

кого лечения заболевания позволяют рекомендовать определение активности α -ГЗД в качестве первого шага в алгоритме диагностики при подозрении на гликогеноз 2-го типа. Своевременное выявление БППН и максимально раннее начало ФЗТ дают возможность стабилизировать течение болезни, улучшить качество жизни пациента, а также существенно отодвинуть время необходимости использования вспомогательных аппаратных средств для компенсации дыхательных и моторных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цивилева В.В. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. Нервно-мышечные болезни 2014;(1):62–8. [Nikitin S.S., Kovalchuk M.O., Zakharova E.Yu., Tsivileva V.V. Pompe disease with late onset: the first clinical description in Russia. Neuromuscular Diseases 2014;(1):62–8. (In Russ.)].
2. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. Muscle Nerve 2009;40(1): 149–60.
3. van der Beek N.A., de Vries J.M., Hagemans M.L. et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis 2012;7:88.
4. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 2006;8: 267–288.
5. 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 diagnostics. Nervno-mishechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2014;(1):6–20. (In Russ.)].
6. Hirschhorn R., Reuser A.J. Glycogen storage disease type II: acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. By eds.: D. Valle, A.L. Beaudet, B. Vogelstein, K.W. Kinzler, S.E. Antonarakis, A. Ballabio. The online metabolic and molecular bases of inherited disease, chap. 135. Scriver's OMMBID Website. <http://www.ommbid.com>. Accessed January 23, 2008.
7. Claude Desnuelle. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. Нервно-мышечные болезни 2012;(3):20–32. [Claude Desnuelle. Forme tardive de la maladie de Pompe: actualités diagnostiques et thérapeutiques. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular disease 2012;(3):20–32 (In Russ.)].
8. van Der Ploeg A.T., Barhon R., Carlson L. et al. Open-label extension study following the late onset treatment study (LOTS) of α -glucosidase alpha. Mol Genet Metab 2012;107:456–61.
9. Toscano A., Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol 2013;260:951–9.
10. Spada M., Porta F. Vercelli disease in patients with paucisymptomatic Metab 2013;109:171–3.
11. Gutiérrez-Rivas E., Bautista J., Vilchez J.J. et al. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanish cohort. Neuromuscul Disord 2015;25(7):548–53.
12. Preisler N., Lukacs Z., Vinge L. et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. Mol Genet Metab 2013;110:287–9.
13. Winkel L.P., Hagemans M.L., van Doorn P.A. et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol 2005;252(8):875–84.
14. Hobson-Webb L.D. Kishnani P.S. How common is misdiagnosis in late-onset Pompe disease? Muscle Nerve 2012;45(2):301–2.
15. Straub V., Carlier P.G., Mercuri E. TREAT-NMD workshop: Pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI 25–26 February 2011, Rome, Italy. Neuromuscul Disord 2012;1(22, Suppl 2):42–53.
16. <http://neuromuscular.wustl.edu/pathol/diagrams/muscleMRI.htm>.
17. Ten Dam L., Van der Kooij A.J., Van Watteringen M. et al. Reliability and accuracy of skeletal muscle imaging in limb-girdle muscular dystrophies. Author response. Neurology 2013;80(24):2276–7.
18. Catteruccia M., Fattori F., Codomo V. et al. Centronuclear myopathy related to dynamin 2 mutations: clinical, morphological, muscle imaging and genetic features of an Italian cohort. Neuromuscul Disord 2013;23(3):229–38.
19. Sandell S.M., Mahjneh I., Palmio J. et al. 'Pathognomonic' muscle imaging findings in DNAJB6 mutated LGMD1D. Eur J Neurol 2013;20(12):1553–9.
20. <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/lg.html#ad/>
21. <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#fsh/>
22. <http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#prom/>
23. Chien Y.H., Chiang S.C., Zhang X.K. et al. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan Screening Program. Pediatrics 2008;122:39–45.
24. Matern D., Gavrilov D., Oglesbee D. et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. Semin Perinatol 2015;39(3):206–16.



KST
interforum

14 Европейский конгресс терапевтов

Москва
Крокус Экспо
2015
14–16 Октября

14th European Congress of Internal Medicine
«Внутренняя медицина без границ»

Организаторы

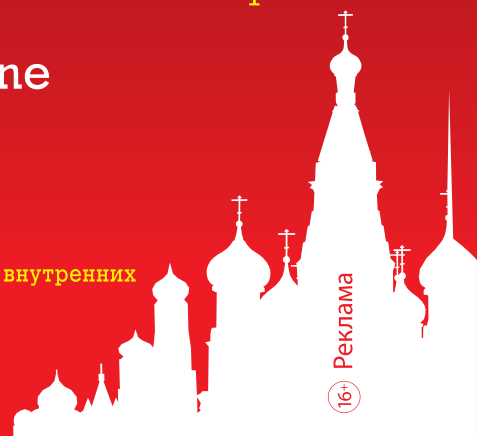
Российское научное медицинское
общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней
медицины (EFIM)

В программе Конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних
болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: www.efim2015.org



16+ Реклама

140 лет со дня рождения М.П. Кончаловского

Х Национальный конгресс терапевтов

14–16 октября 2015 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2015.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.ru
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.ru
www.rnmot.ru

2015

16+ Реклама

МАТЕРИАЛЫ

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

28–29 марта 2014 г.
Москва

Список наиболее употребительных сокращений

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

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

Поражение периферической нервной системы у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим операциям

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

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

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

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

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

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

Диагностическая ценность электронейромиографии в отслеживании динамики лечения тоннельных нейропатий верхних конечностей

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

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», Москва

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Диагностика и лечение инфантильной формы болезни Помпе. Клинический случай

С.Е. Дудий, М.М. Трубилина

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клинико-параклинические аспекты постановки достоверного диагноза нейромышечных заболеваний у детей

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

Донецкий областной детский клинический центр
нейрореабилитации, Донецк

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

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

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

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

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

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

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

Дифференциальная диагностика паранеопластической полинейропатии

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

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

Минздрава России;

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

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

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

Различают несколько форм ППНП.

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

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

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

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

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

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

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

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

Роль ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении миастении и миастенических синдромов

С.А. Живолупов, С.Н. Бардаков

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ФГБУ «Медико-генетический научный центр»;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рефлекторная дуга МР состоит:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 подрисовочными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использо-

ванные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи.

- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

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

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

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