

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Аномалии иннервации:
варианты и типичные
электронейромиографические
признаки**

**Спектр УЗ-изменений
при наследственных моторно-
сенсорных нейропатиях**

**Клинический опыт ведения кризов
у больных миастенией
в Амурской области**

**Новый аллельный вариант
наследственной аутосомно-
рецессивной моторно-сенсорной
нейропатии 2S типа**

NEUROMUSCULAR

TOM 6

2 0 1 6

Издание региональной общественной организации «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ»

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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



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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, диагностике, лечении неврологических заболеваний.

Цель издания – информировать специалистов по неврологии о достижениях в этой области, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода в терапии, объединяя, кроме неврологов, врачей различных специальностей: специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации, генетиков, педиатров, реабилитологов и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

2 ^{ТОМ 6}
'16

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

Выпускающий редактор **Н.В. Жукова**

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 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

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

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

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

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

Нервно-мышечные болезни.
2016. Том 6. № 2. 1–64

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Юнион Принт»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, 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» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ковальчук Мария Олеговна, невролог, аспирант отделения неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ Медико-генетический научный центр (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель центра медицины сна Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (Москва, Россия)

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

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, главный невролог департамента здравоохранения ОАО «РЖД» (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 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (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 ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультации БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, 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, заведующая научным отделом ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России» (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казаков Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизбереа Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ (Hendaye), заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Нидерланды)

The journal of the Regional Public Organization "ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS"

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2011, the journal 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).



ASSOCIATION
OF NEURO-MUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is the publication of news in modern diagnostic tools, treatment facilities and research trials in the field of neuromuscular diseases.

The aim of the edition is to inform neurologists, EDX specialists, geneticists, pediatricians, specialists in visualization in neuromuscular diseases and rehabilitation specialists about achievements in this area; to create interdisciplinary approach in this field.

FOUNDED IN 2011

2^{Vol. 6}
'16

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 N.V. Zhukova
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 (FSSIP No. ФС 77–57084
dated 3 March 2014).

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.
2016. Volume 6. No 2. 1–64

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Union Print

7,500 copies

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, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Suponeva Natalia A., MD, PhD, Neurologist, Head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., Neurologist, PhD student, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands).

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Drujinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of neurological diseases, medical genetics and neurosurgery, State Medical University of Yaroslavl (Yaroslavl, Russia)

Zakharova Ekaterina Y., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics, (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in research board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of sleep medicine Federal clinical and scientific center FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading researcher of the board of psychoneurology and psychosomatic pathology, Research center of children's health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central children's clinical hospital FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of B.M. Gekht Neurological Center, Principal Neurologist of the Healthcare Department, OAO “RZhD” (Moscow, Russia)

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

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Editorial Board

- Rudenko Dmitry I.**, MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia)
- Sanadze Aleksandr G.**, MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of Moscow's Myasthenia Center (Moscow, Russia)
- Spirin Nikolay N.**, MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)
- Strokov Igor A.**, MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Sukhorukov Vladimir S.**, MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, U.E. Veltishev Moscow Research and clinical Institute of Pediatrics, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Fedotov Valeriy P.**, MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital №1, (Voronezh, Russia)
- 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. Voino-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, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

- Grin Andrey A.**, MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)
- Kazakov Valery M.**, MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- 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, Russia)
- Novikov Mikhail L.**, MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, Russia)
- 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, Russia)
- Revenko Sergey V.**, MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

- McComas Alan**, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)
- Urtizberea Andoni**, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital; Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Paris, France)
- Franssen Hessel**, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, Э.В. Павлов, Н.Г. Савицкая*
Аномалии иннервации: варианты и типичные электронейромиографические признаки 10
- П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, М.А. Евзельман*
Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете 20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.С. Наумова, Д.С. Дружинин, С.С. Никитин, С.А. Курбатов*
Спектр сонографических изменений при наследственной моторно-сенсорной нейропатии с аутосомно-доминантным и X-сцепленным наследованием 27
- Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух, А.П. Дулеба*
Клинический опыт ведения кризов у больных миастенией в Амурской области 35
- А.П. Рачин*
Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь у пациентов с кратковременной инсомнией 41

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Е.Л. Дадали, А.Х.-М. Макаов, В.А. Галкина, Ф.А. Коновалов, А.В. Поляков, М.В. Булах, Р.А. Зинченко*
Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, обусловленная мутацией в гене *NEFL*, в семье из Карачаево-Черкессии 47
- Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, С.С. Никитин, Ф.А. Коновалов*
Новый аллельный вариант наследственной аутосомно-рецессивной моторно-сенсорной нейропатии 2S типа, обусловленный мутациями в гене *IGHMBP2* 52

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Отчет о V Международном конгрессе по миологии 58
- Отчет о конференции «Поясно-конечностные мышечные дистрофии: от осмотра до диагноза» 61

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>D.A. Grishina, N.A. Suponeva, E.V. Pavlov, N.G. Savitskaya</i> Anomalous innervations: variations and typical electromyography pattern	10
<i>P.R. Kamchatnov, A.V. Chugunov, M.A. Evzel'man</i> Peripheral nervous system involvement in patients with diabetes mellitus	20

ORIGINAL REPORTS

<i>E.S. Naumova, D.S. Druzhinin, S.S. Nikitin, S.A. Kurbatov</i> Spectrum of sonographic changes in hereditary motor and sensory neuropathy with autosomal dominant and X-linked inheritance	27
<i>D.Yu. Kon'kova, V.N. Karnaukh, A.P. Duleba</i> Clinical experience of myasthenic crisis management in Amur region	35
<i>A.P. Rachin</i> Comparative randomized open-label trial on efficacy and safety of Persen® and Persen® Night herbal extracts in patients with short-term insomnia	41

CLINICAL CASE

<i>E.L. Dadali, A.Kh.-M. Makaov, V.A. Galkina, F.A. Kononov, A.V. Polyakov, M.V. Bulakh, R.A. Zinchenko</i> Hereditary motor and sensory neuropathy, caused by mutations in the <i>NEFL</i> gene in a family from Karachaevo-Cherkessia	47
<i>E.L. Dadali, I.V. Sharkova, S.S. Nikitin, F.A. Kononov</i> New allelic variant of autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy type 2S resulted from mutations in gene <i>IGHMBP2</i>	52

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

V International Congress of myology	58
"Limb-girdle muscle dystrophy: from medical examination to diagnosis". Conference report	61

Аномалии иннервации: варианты и типичные электронейромиографические признаки

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, Э.В. Павлов, Н.Г. Савицкая
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Александровна Гришина DGrishina82@gmail.com

В отечественной литературе недостаточно внимания уделено анатомическим вариантам иннервации конечностей. Тем не менее практикующему неврологу и нейрофизиологу регулярно приходится сталкиваться с нетипичной клинико-нейрофизиологической картиной, выявляемой как случайно, так и при патологии. В настоящей статье представлена информация о наиболее часто встречающихся вариантах межнервальных анастомозов длинных нервов рук и ног. Особое внимание уделено нейрофизиологической картине данных межнервальных коммуникаций. Настороженность в отношении возможной атипичной нервальной иннервации поможет сократить ошибки в интерпретации данных, получаемых в ходе электронейромиографического исследования, улучшит понимание клинической картины при повреждении периферических нервов, участвующих в образовании анастомоза.

Ключевые слова: аномалии иннервации, межнервальные анастомозы, добавочный малоберцовый нерв, электронейромиография, блок проведения

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-10-19

Anomalous innervations: variations and typical electromyography pattern

D.A. Grishina, N.A. Suponeva, E.V. Pavlov, N.G. Savitskaya
Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Clinical neurologists and electromyographers regularly face atypical clinical and neurophysiological pattern of certain peripheral nerve diseases. The current paper is aimed to present data on the most frequent neural anomalies of the long nerves of the upper and lower limb. Special attention is given to the neurophysiological picture of these neural abnormalities. Awareness about possible atypical neural innervation in particular cases will reduce interpretation errors of the electromyography studies and will improve understanding of the clinical picture in certain diseases.

Key words: anomalous innervations, neural anastomoses, accessory peroneal nerve, electromyography, conduction block

Введение

Нельзя переоценить необходимость знания нормальной топографической анатомии периферических нервов как в ежедневной практике невролога, микрохирурга, нейрохирурга, так и специалистов диагностических служб (нейрофизиологов, специалистов по ультразвуковому и магнитно-резонансному томографическому исследованию нервов). В подавляющем большинстве случаев в ходе клинического и инструментального исследований периферических нервов выявляется нормальный их ход и типичная зона иннервации [1]. Тем не менее необходимо помнить о вариантах их развития — межнервальных анастомозах, возникающих между теми или иными нервами и приводящих к перераспределению зон иннервируемых ими мышц и участков кожи. Аномалии иннервации, как правило, выявляются случайно в ходе электронейромиографического (ЭНМГ) исследования, и зачастую получаемые в этих случаях результаты сложны в интерпретации. Это обусловлено чаще всего недостаточной осведомленностью

нейрофизиологов о существовании подобных вариантов иннерваций и особенностей их типичных ЭНМГ-признаков. В связи с этим нейрофизиологи нередко ошибочно интерпретируют выявленные аномальные изменения параметров ЭНМГ как патологические, а клинические неврологи, опираясь на результаты ЭНМГ, спешат лечить несуществующую патологию. Иногда межнервальные анастомозы обнаруживают при патологии или повреждении участвующего в анастомозе нерва, которые сопровождаются развитием нетипичной клинико-нейрофизиологической картины, также значительно затрудняющей диагностику [2].

Таким образом, существует обоснованная необходимость в подробном освещении наиболее часто встречающихся вариантов аномальных иннерваций с акцентом на их типичную ЭНМГ-картину. Раскрытие данной проблемы должно способствовать снижению частоты ошибочной интерпретации результатов ЭНМГ и ложной диагностики патологии, а также по-

зволит улучшить понимание получаемых нейрофизиологических изменений.

Варианты межнервных анастомозов на уровне предплечья

Хорошо изученным и наиболее часто встречаемым среди всех аномалий иннервации является Мартина–Грубера анастомоз (МГА), представляющий собой различные варианты межнервных соединений между срединным и локтевым нервами на уровне предплечья, при которых источником коммуникативной ветви является срединный нерв (его главный ствол или его ветвь – передний межкостный нерв). Впервые данный анастомоз описал шведский анатом R. Martin в 1763 г. Позже, в 1870 г., немецкий анатом W. Gruber обнаружил 38 (15,2 %) подобных анастомозов при препарировании 250 предплечий. Впоследствии данный вид межнервного соединения был назван в честь этих выдающихся анатомов [3].

МГА состоит, как правило, из двигательных волокон, но может быть и смешанным, сенсомоторным. Его распространенность подробно изучена как анатомами, так и нейрофизиологами. В анатомических исследованиях, в которых было препарировано более 200 предплечий, распространенность МГА составила в среднем 15 % [3–5]. Аналогичные результаты получили и нейрофизиологи: по данным 2 крупных нейрофизиологических исследований, в которых было обследовано 656 и 1200 предплечий, распространенность МГА составила 15 и 10 % соответственно [6, 7].

Предложена классификация основных типов МГА [8, 9] (рис. 1):

- 1-й тип – коммуникативная ветвь срединного нерва совместно с локтевым иннервирует мышцы *hypotenar* (мышцу, отводящую мизинец);
- 2-й тип – коммуникативная ветвь срединного нерва совместно с локтевым иннервирует 1-ю дорсальную межкостную мышцу (встречается наиболее часто);
- 3-й тип – коммуникативная ветвь срединного нерва совместно с локтевым иннервирует мышцы *thenar* (мышцу, приводящую большой палец или глубокую головку короткого сгибателя большого пальца, или их вместе);
- редко выявляемые комбинации разных типов МГА.

Типичная ЭНМГ-картина разных вариантов МГА представлена на рис. 2.

У лиц с нормальным типом иннервации при исследовании локтевого нерва с мышцы, отводящей мизинец, и с 1-й дорсальной межкостной мышцей амплитуда моторного ответа (М-ответа), получаемого дистально (на уровне запястья) супрамаксимальной силой стимула, выше или равна амплитуде М-ответа, полученного при супрамаксимальной стимуляции во 2-й точке (на 3 см ниже медиального надмыщелка

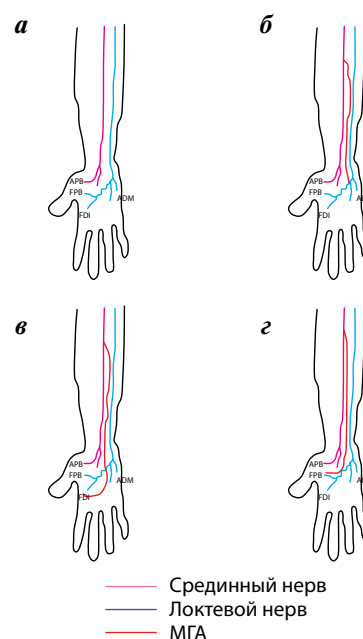


Рис. 1. Схематическое изображение вариантов МГА: а – нормальный вариант хода срединного и локтевого нервов с типичной иннервацией; б – МГА 1-го типа; в – МГА 2-го типа; г – МГА 3-го типа.

Здесь и на рис. 2–10: МГА – анастомоз Мартина–Грубера; APB (*abductor pollicis brevis*) – короткая мышца, отводящая большой палец; FPB (*flexor pollicis brevis*) – мышца-короткий сгибатель большого пальца; FDI (*first dorsal interosseous*) – 1-я дорсальная межкостная мышца; ADM (*abductor digiti minimi*) – мышца, отводящая мизинец

локтевого сустава). При исследовании срединного нерва с вышеуказанных мышц выявляют отсутствие М-ответа или крайне низкоамплитудный М-ответ с первично позитивным отклонением. Аналогичную картину обнаруживают и с короткой мышцей, отводящей большой палец, при стимуляции локтевого нерва (см. рис. 2) [10].

Заподозрить МГА у здоровых лиц при ЭНМГ необходимо в следующих ситуациях [7, 8]:

- при исследовании локтевого нерва с мышцы, отводящей мизинец (МГА 1-го типа), или с 1-й дорсальной межкостной мышцей (МГА 2-го типа) во 2-й точке стимуляции (на 3 см ниже медиального надмыщелка локтевого сустава [8, 10]) регистрируют М-ответ, амплитуда которого на 25 % и более ниже амплитуды М-ответа, полученного дистально (на уровне запястья), т.е. выявляется «ложный» блок проведения (БП) возбуждения на уровне предплечья;
- при исследовании срединного нерва с короткой мышцей, отводящей большой палец (МГА 3-го типа), во 2-й точке стимуляции (на уровне локтевого сгиба [8, 10]) регистрируют М-ответ, амплитуда которого на 25 % и более выше амплитуды М-ответа, полученного дистально (на уровне запястья) (см. рис. 2).

Это обусловлено тем, что большее количество аксонов срединного нерва доступно для стимуляции

Отведение/нерв [8, 10]	Норма	Анастомоз Мартина–Грубера 1-го типа	Анастомоз Мартина–Грубера 2-го типа	Анастомоз Мартина–Грубера 3-го типа	Анастомоз Мариначчи	Анастомоз Рише–Канью
APB/ <i>n. medianus</i>						
ADM/ <i>n. medianus</i>						
FDI/ <i>n. medianus</i>						
ADM/ <i>n. ulnaris</i>						
APB/ <i>n. ulnaris</i>						
FDI/ <i>n. ulnaris</i>						

Рис. 2. Схема ЭНМГ-изменений при межнервных анастомотах на предплечье и кисти [9]. Здесь и на рис. 3–10: *n. medianus* — срединный нерв; *n. ulnaris* — локтевой нерв

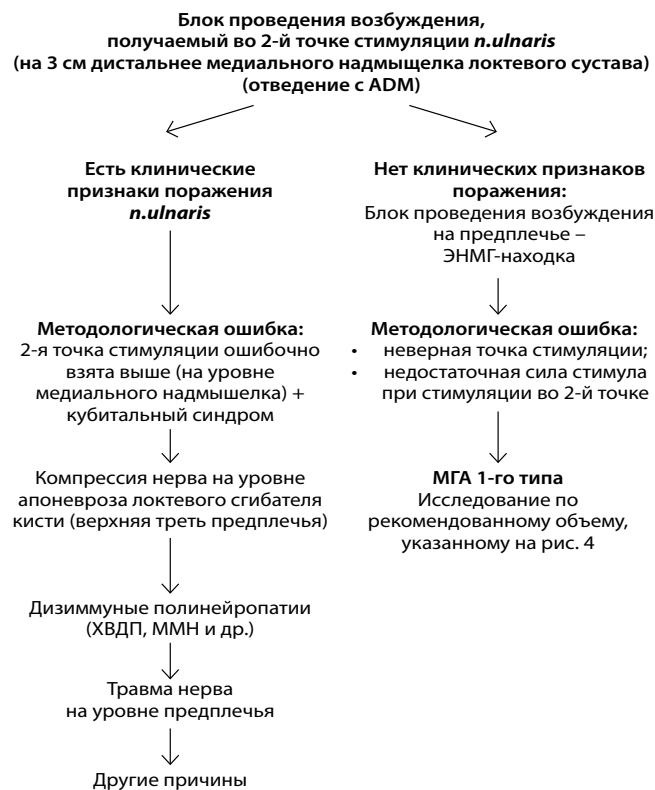


Рис. 3. Дифференциально-диагностический алгоритм при наличии блока проведения возбуждения по локтевому нерву на уровне предплечья. ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; ММН — мультифокальная моторная нейропатия

на уровне локтевого сгиба (до отхождения коммуникативной ветви), нежели на уровне запястья (после отхождения коммуникативной ветви), тогда как при исследовании локтевого нерва — наоборот.

Ложный БП, получаемый во 2-й точке стимуляции локтевого нерва (на 3 см ниже медиального надмыщелка локтевого сустава), исследуемого с мышцы, отводящей мизинец, при отсутствии клинических признаков поражения локтевого нерва (т.е. являющийся по сути ЭНМГ-находкой) требует исключения прежде всего методологических ошибок и собственно МГА. Иная ситуация — при наличии клинической картины поражения локтевого нерва (рис. 3).

Рекомендованный протокол ЭНМГ-обследования при подозрении на МГА включает совместное исследование срединного и локтевого нервов с отведением с 3 мышц: короткой мышцы, отводящей большой палец, мышцы, отводящей мизинец, и 1-й дорсальной межкостной мышцы (рис. 4). Стимуляцию проводят минимум в 3 точках: на уровне запястья, локтевого сустава и плеча. По итогам исследования подтверждают наличие аномалии иннервации и ее тип.

Нельзя не упомянуть наличие редкого проксимального типа МГА, при котором коммуникативная ветвь отходит от срединного нерва к локтевому не на уровне предплечья, а выше — на уровне локтевого сустава или нижней трети плеча. В этом случае ЭНМГ-картина исследования локтевого нерва подобна той, которую мы

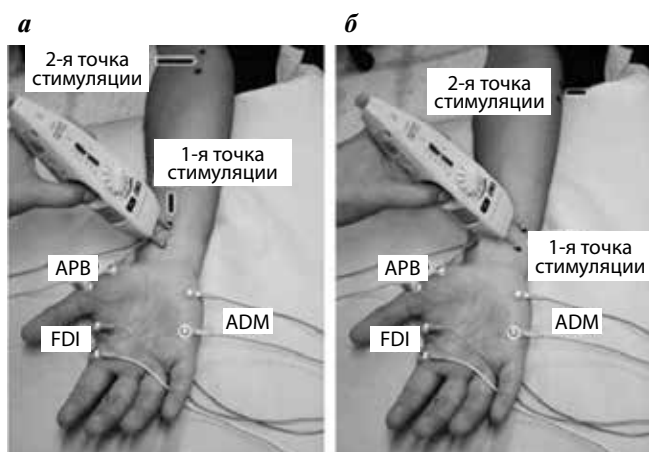


Рис. 4. Рекомендуемый объем исследования при подозрении на анастомоз Мартина–Грубера: а – точки стимуляции срединного нерва; б – точки стимуляции локтевого нерва; третьи точки стимуляции расположены в sulcus bicipitalis medialis, на середине плеча [9]

регистрируем при кубитальном синдроме [10, 11], при отсутствии клиники поражения локтевого нерва при этом.

Сочетание МГА с поражением срединного или локтевого нервов (компрессия в типичном месте или травма) приводит к дополнительным нейрофизиологическим изменениям при проведении ЭНМГ-исследования, вызывая затруднения в их интерпретации. Однако это не является предметом настоящей статьи и хорошо описано в литературе [10, 12, 13].

Мариначчи анастомоз (МА) — вариант межневрального соединения между срединным и локтевым нервами на уровне предплечья, при котором источником коммуникативной ветви является локтевой нерв, а мышцы *thenar* (короткая, отводящая большой палец, поверхностная головка короткого сгибателя большого пальца и противопоставляющая большой палец) получают двойную иннервацию (рис. 5) [14, 15].

Впервые данный анастомоз был описан А. Marinacci в 1964 г. Он опубликовал сообщение о больном, перенесшем травму срединного нерва на уровне предплечья, у которого функция мышц *thenar* не нарушилась, несмотря на наличие признаков денервации при игольчатой электромиографии поверхностного сгибателя пальцев [14].

МА выявляется крайне редко. По данным J. Kimura и соавт., его распространенность составляет всего 1,3 % [16]. Другие авторы регистрировали ЭНМГ-признаки МА чаще — от 5,0 до 16,7 % [17, 18].



Рис. 5. Схематическое изображение анастомоза Мариначчи [15]. CB — коммуникативная ветвь — анастомоз Мариначчи; здесь и на рис. 5 и 7: MN — срединный нерв; UN — локтевой нерв

Заподозрить МА у здоровых лиц при ЭНМГ необходимо в следующих ситуациях [17]:

- при исследовании срединного нерва с короткой мышцей, отводящей большой палец, во 2-й точке стимуляции (на уровне локтевого сгиба [8, 10]) регистрируют М-ответ, амплитуда которого на 20 % и более ниже амплитуды М-ответа, полученного дистально (на уровне запястья), т.е. выявляется ложный БП возбуждения на уровне предплечья;
- при исследовании локтевого нерва с короткой мышцей, отводящей большой палец, во 2-й точке стимуляции (на 3 см ниже медиального надмыщелка локтевого сустава [8, 10]) регистрируют М-ответ, амплитуда которого на 20 % и более выше амплитуды М-ответа, полученного дистально (на уровне запястья).

Это обусловлено тем, что большее количество аксонов локтевого нерва доступно для стимуляции на уровне локтевого сгиба (до отхождения коммуникативной ветви), нежели на уровне запястья (после отхождения коммуникативной ветви), тогда как при исследовании срединного нерва — наоборот.

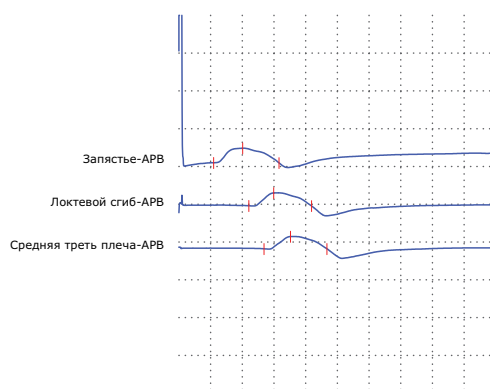
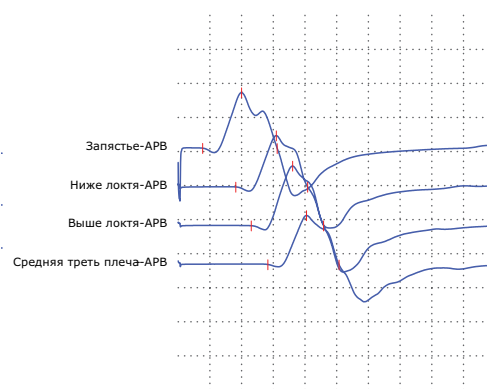
Ложный БП возбуждения, получаемый во 2-й точке стимуляции срединного нерва (на уровне локтевого сгиба), исследуемого с короткой мышцей, отводящей большой палец, — редкое явление при отсутствии клинических признаков поражения срединного нерва и во всех подобных случаях требует исключения методологической ошибки (недостаточная сила стимула при стимуляции во 2-й точке, неправильная точка стимуляции и др.) и МА (см. рис. 2). Полный протокол ЭНМГ-обследования при подозрении на МА подобен тому, что рекомендуют при верификации МГА (см. рис. 4).

Варианты межневральных анастомозов на уровне кисти

Рише–Канью анастомоз (РКА) является межневральной коммуникацией между двигательными волокнами локтевого и срединного нервов на уровне кисти и заключается в преимущественной иннервации мышц кисти за счет глубокой двигательной ветви локтевого нерва (рис. 6).



Рис. 6. Схематическое изображение анастомоза Рише – Канью [15]. CB — коммуникативная ветвь — анастомоз Рише – Канью (моторные волокна)

a**n. medianus sin. APB****б****n. ulnaris sin. APB****в**

Результаты исследования моторных порций срединного и локтевого нервов слева

Точка стимуляции	Латентность, мс	Амплитуда, мВ	Скорость, м/с
sin., APB, medianus, C6–T1			
Запястье	2,75	2,6	
Локтевой сгиб	5,92	2,4	62,5
Средняя треть плеча	7,84	2,2	69,4
sin., ADM, medianus, C6–T1			
Запястье	—	—	
Локтевой сгиб	—	—	
sin., FDI, medianus, C6–T1			
Запястье	—	—	
Локтевой сгиб	—	—	
sin., FDS, medianus, C6–T1			
Локтевой сгиб	1,81	6,0	
Средняя треть плеча	4,74	5,7	56,7

Точка стимуляции	Латентность, мс	Амплитуда, мВ	Скорость, м/с
sin., APB, ulnaris, C8–T1			
Запястье	2,33	6,8	
Ниже локтя	5,14	6,6	69,6
Выше локтя	6,72	6,4	78,3
Средняя треть плеча	7,81	6,1	79,8
sin., ADM, ulnaris, C8–T1			
Запястье	2,05	8,9	
Ниже локтя	4,75	8,8	67,4
Выше локтя	6,53	8,0	73,2
sin., FDI, ulnaris, C8–T1			
Запястье	2,41	6,6	
Ниже локтя	5,27	6,3	67,7
Выше локтя	6,97	6,1	73,8

Результаты исследования сенсорных порций срединного и локтевого нервов слева

Точка стимуляции	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ	Скорость, м/с
sin., n. medianus II dig.			
Запястье	1,77	36,6	70,6
sin., n. ulnaris V dig.			
Запястье	1,57	26,2	73,2

Рис. 7. Результаты ЭНМГ-исследования срединного и локтевого нервов слева пациентки А. 40 лет с анастомозом Рише — Канью (собственное наблюдение): а — моторные ответы, зарегистрированные при исследовании срединного нерва с короткой мышцы, отводящей большой палец (APB); б — моторные ответы, зарегистрированные при исследовании локтевого нерва с короткой мышцы, отводящей большой палец (APB); в — общие данные ЭНМГ-исследования. Здесь и на рис. 8: FDS (Flexor digitorum superficialis) — мышца-поверхностный сгибатель пальцев; II dig. — II палец; V dig. — V палец

Данный анастомоз описан в 1897 г. одновременно анатомами D. Riche и A. Cannieu, в честь которых и был назван. По данным J. Kimura и соавт., распространенность РКА достигает 83 % [16], что превышает частоту встречаемости МГА в несколько раз. Имеются публикации, свидетельствующие об аутосомно-доминантном типе наследования данного вида анастомоза [19].

Нейрофизиологическая картина может быть вариабельной в зависимости от степени участия локтевого нерва в иннервации мышц *thenar* (короткая, отводящая большой палец, поверхностная головка короткого сгибателя большого пальца и противопоставляющая большой палец), в норме иннервируемых срединным нервом [20]. Выделяют 3 типа РКА: 1-му типу присуща исключительная иннервация всех мышц кисти локтевым нервом с формированием так называемой «локтевой» кисти, 2-й и 3-й типы характеризуются тем или иным участием локтевого нерва в иннервации мышц *thenar*.

В типичных случаях («локтевая» кисть) при РКА в ходе ЭНМГ-исследования здоровых лиц наблюдается следующая картина (см. рис. 2) [16, 20]:

- при исследовании срединного нерва с отведением с короткой мышцы, отводящей большой палец, во всех точках стимуляции регистрируют низкоамплитудный М-ответ;
- при исследовании локтевого нерва той же стороны с отведением с мышцы, отводящей мизинец, короткой мышцы, отводящей большой палец, и с 1-й дорсальной межкостной мышцы во всех точках стимуляции регистрируют М-ответ нормальной амплитуды.

Низкая амплитуда М-ответа, получаемого при исследовании срединного нерва с короткой мышцы, отводящей большой палец, при отсутствии клинических признаков поражения срединного нерва (слабость и гипотрофия мышц *thenar*) требует исключения методологических ошибок (неправильное положение активного отводящего электрода (не на двигательной точке), неправильная точка стимуляции, недостаточная сила стимула во всех точках стимуляции) и РКА.

В литературе описано несколько клинических случаев РКА, обнаруженного случайно или в сочетании с патологией [2, 21–24]. Особого внимания заслуживают те, при которых развитие симптоматики и клиническая картина имитируют такое некурабельное заболевание, как боковой амиотрофический склероз. Так, американские врачи описали пациента с предварительным диагнозом болезни двигательного нейрона, у которого при тщательном ЭНМГ-исследовании выявили сочетание РКА с компрессионной нейропатией локтевого нерва на уровне локтевого сустава [2]. Позже голландские врачи представили подобный клинический случай [24]. Следовательно, при нетипичной клинико-нейрофизиологической кар-

тине у пациентов с прогрессирующей слабостью и атрофией мышц кисти необходимо иметь в виду наличие данного межнервного анастомоза.

РКА мы зарегистрировали случайно у пациентки А., 40 лет, проходившей обследование по поводу полинейропатии. Основная жалоба — онемение пальцев стоп. При исследовании нервов левой верхней конечности были получены данные, представленные на рис. 7.

Отсутствие жалоб и неврологической симптоматики в сочетании с выявленными при исследовании нервов левой верхней конечности изменениями позволили нам верифицировать РКА 1-го типа («локтевая» кисть слева). С учетом определяющей роли локтевого нерва в иннервации всех мышц кисти слева пациентке был рекомендован определенный стереотип двигательной активности: по возможности ограничивать сгибания в левом локтевом суставе более чем на 30–45°, не опираться на локти и избегать сдавления в этой области в целях профилактики возможной компрессии локтевого нерва на этом уровне.

Ветвь Берриттини (ВБ) представляет собой межнервный анастомоз между поверхностными чувствительными веточками срединного и локтевого нервов на уровне кисти [25]. В большинстве случаев источником сенсорной коммуникативной ветви является локтевой нерв (рис. 8).



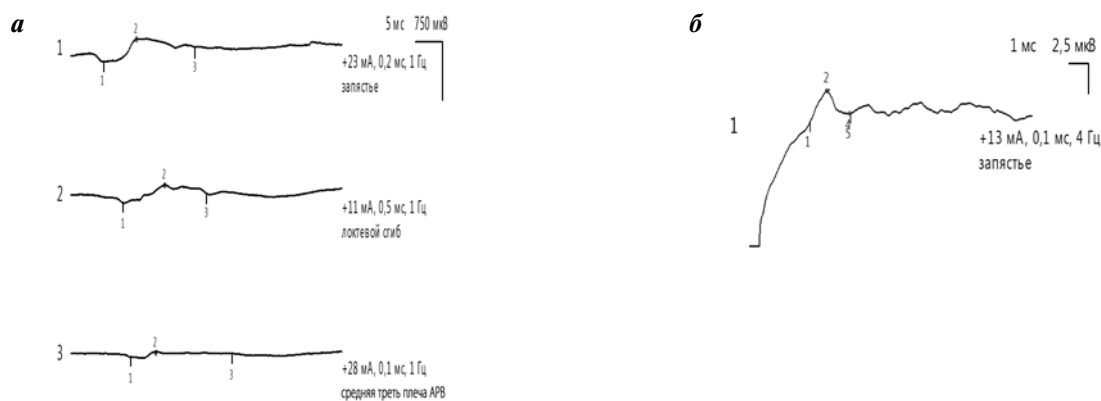
Рис. 8. Схематическое изображение ветви Берриттини [15]. CB — коммуникативная ветвь — ветвь Берриттини (чувствительные волокна)

В 1999 г. хорватские анатомы, исследовав 100 препаратов кистей, установили встречаемость этого вида анастомоза, которая составила 81 % [26]. Позже индийские коллеги подтвердили эти данные (85 %) [27].

Согласно классификации G.P. Ferrari и A. Gilbert выделяют 4 типа ВБ в зависимости от положения коммуникативной ветви относительно удерживателя сухожилий сгибателей пальцев [28]. Авторы утверждают, что в каждом 3-м случае ВБ располагается проксимальнее удерживателя сухожилий сгибателей пальцев, что необходимо учитывать в ходе эндоскопического невролиза срединного нерва при карпальном синдроме [29].

Именно при карпальном синдроме, являющемся самым частым из всех туннельных компрессионных невропатий, знания о ВБ приобретают особую актуальность [30]. В качестве собственного примера приводим данные клинико-нейрофизиологического обследования пациентки с карпальным синдромом, у которой была заподозрена ВБ.

Пациентка Б., 45 лет, обратилась в Научный центр неврологии с жалобами на слабость и уменьшение объема мышц *thenar*, онемение ладонной поверхности I–III пальцев и латеральной поверхности IV пальца кисти справа, а также боли в правой кисти [10]. При ЭНМГ-исследовании были выявлены выраженные изменения, регистрируемые при тестировании моторной порции срединного нерва на стороне поражения, тогда как сен-



в
Результаты исследования моторных порций срединного и локтевого нервов справа

Точка стимуляции	Латентность, мс	Амплитуда, мВ	Длительность, мс	Площадь, мВ × мс	Скорость, м/с
<i>np., Flexor digitorum superf., medianus, C6–T1</i>					
Локтевой сгиб	1,91	5,04	10,0	21,7	
Средняя треть плеча	3,15	4,11	10,0	21,3	80,4
<i>np., Abductor digiti minimi, ulnaris, C8–T1</i>					
Запястье	2,01	9,12	5,24	24,0	
Ниже локтя	5,21	8,02	4,99	18,3	58,0
Выше локтя	7,33	6,75	4,99	14,9	62,5
Средняя треть плеча	9,13	6,49	4,97	14,8	65,6
<i>np., Abductor pollicis brevis, medianus, C6–T1</i>					
Запястье	6,03	0,286	17,0	3,1	
Локтевой сгиб	9,74	0,237	15,4	2,3	56,7
Средняя треть плеча	11,1	0,07	15,4	0,8	67,2

Результаты исследования сенсорных порций срединного и локтевого нервов справа

Точка стимуляции	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ	Длительность, мс	Скорость, м/с
<i>np., n. medianus II dig.</i>				
Запястье	3,18	2,5	2,12	40,9
<i>np., n. ulnaris V dig.</i>				
Запястье	1,53	25,8	1,17	58,5
<i>np., n. ulnaris II dig.</i>				
Запястье	2,03	8,2	1,83	54,2

Рис. 9. Результаты ЭНМГ-исследования срединного и локтевого нервов справа пациентки Б., 45 лет, с карпальным синдромом и ветвью Берритини (собственное наблюдение): а — моторные ответы, зарегистрированные при исследовании срединного нерва с короткой мышцы, отводящей большой палец (AP8-); б — сенсорный ответ, зарегистрированный при исследовании срединного нерва, отведение с указательного пальца; в — общие данные ЭНМГ-исследования

сорный ответ был относительно сохранен. Кроме того, при исследовании сенсорной порции локтевого нерва с отведением с указательного пальца был зарегистрирован сенсорный потенциал (рис. 9), что и позволило заподозрить ВБ.

Компрессия срединного нерва на уровне карпального канала в дальнейшем была подтверждена с помощью ультразвукового исследования срединного нерва. Было рекомендовано хирургическое лечение, а также необходимость во время операции учитывать выявленные при ЭНМГ особенности иннервации кисти.

Другие межневральные коммуникации на уровне кисти. На тыльной поверхности кисти более чем у половины здоровых лиц имеется анастомоз между поверхностной чувствительной порцией лучевого нерва и дорсальной чувствительной ветвью локтевого нерва [31]. При таком анастомозе большую поверхность кожи тыла кисти иннервирует поверхностная чувствительная порция лучевого нерва. При исследовании дорсальной чувствительной порции локтевого нерва и отсутствии сенсорного ответа прежде чем утверждать о патологии рекомендуется провести стимуляцию лучевого нерва при прежнем положении отводящих электродов.

Редко встречается анастомоз Каплана — коммуникативная ветвь между дорсальной чувствительной порцией локтевого нерва и его поверхностной чувствительной ветвью на ладони. Впервые данный анастомоз упоминается в работах Р. Camper (1760) и значительно позже — в работах Е. В. Kaplan (1963) [32, 33].

Варианты межневральных анастомозов нижних конечностей

Наиболее часто встречаемым анастомозом нижних конечностей является добавочный глубокий малоберцовый нерв (ДГМН) — ветвь поверхностного малоберцового нерва, который совместно с глубокой двигательной ветвью общего малоберцового нерва участвует в иннервации короткого разгибателя пальцев стопы (рис. 10) [34].

По данным разных авторов, ДГМН выявляется в каждом 4–8-м случае (12–22 %) [8, 35] как с одной (значительно чаще), так и с 2 сторон. Знание данной аномалии иннервации мышц стопы необходимо прежде всего для адекватной интерпретации результатов ЭНМГ, регистрируемых при исследовании нервов ног, как правило, случайно.

Заподозрить ДГМН у здоровых лиц следует, если при исследовании глубокой ветви общего малоберцового нерва с короткого разгибателя пальцев стопы в 1-й точке стимуляции (на уровне голеностопного сустава) регистрируют дистальный М-ответ, амплитуда которого на 20 % и более ниже амплитуды М-ответа, получаемого во 2-й точке стимуляции (на уровне головки малоберцовой кости) (рис. 11) [8, 34].

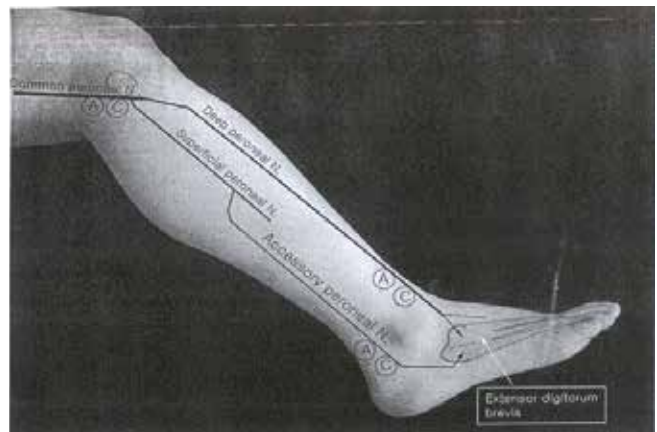


Рис. 10. Добавочный глубокий малоберцовый нерв [34].

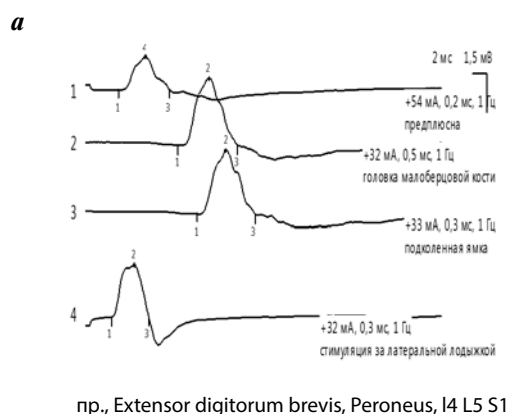
Common peroneal N. — общий малоберцовый нерв; Deep peroneal N. — глубокий малоберцовый нерв; Superficial peroneal N. — поверхностный малоберцовый нерв; Accessory peroneal N. — добавочный глубокий малоберцовый нерв; Extensor digitorum brevis — короткий разгибатель пальцев стопы; А и С — соответственно положения анода и катода стимулирующего электрода

Данный нейрографический паттерн при полной уверенности в методологической правильности проводимого исследования (точное положение активного отводящего электрода, достаточная сила стимула при стимуляции в дистальном отделе, правильное положение стимулирующего электрода и др.) требует дополнительной стимуляции за латеральной лодыжкой голеностопного сустава. Во время указанной дополнительной стимуляции при наличии ДГМН регистрируют М-ответ. Истинная амплитуда дистального М-ответа исследуемой глубокой ветви общего малоберцового нерва будет равна сумме величин амплитуд дистального и «добавочного» М-ответов и будет выше или равна величине амплитуды М-ответа, полученного во 2-й точке стимуляции.

Описаны единичные случаи иннервации мышц стопы посредством большеберцового нерва с формированием так называемой «большеберцовой» стопы [36, 37]. Авторам при исследовании малоберцового нерва с короткого разгибателя пальцев стопы не удалось зарегистрировать М-ответ, тогда как при стимуляции большеберцового нерва с этой мышцы был получен М-ответ достаточной амплитуды с первично-позитивным пиком. Одновременно М. R. Magistris и А. Truffert, также как и J. Kimura, наличие данной аномалии иннервации ставят под сомнение, указывая на очевидные методологические ошибки при проведении исследования, а именно — чрезмерно дистальное положение отводящего активного электрода в проекции подошвенных мышц, иннервируемых, соответственно, большеберцовым нервом [8, 38].

Практические рекомендации по ЭНМГ-обследованию пациентов, у которых подозревается межневральный анастомоз

ЭНМГ — метод, требующий от нейрофизиолога безукоризненного и аккуратного методологического



пр., Extensor digitorum brevis, Peroneus, L4–S1

б

Результаты ЭНМГ-исследования глубокого малоберцового нерва

Точка стимуляции	Латентность, мс	Амплитуда, мВ	Длительность, мс	Скорость, м/с
<i>пр., Extensor digitorum brevis, Peroneus, L4–S1</i>				
Предплюсна	4,6	1,29	7,15	46,2
Головка малоберцовой кости	13,1	2,63	8,29	49,7
Подколенная ямка	15,8	2,5	8,0	49,8
Стимуляция за латеральной лодыжкой	3,6	2,02	5,25	

Рис. 11. Результаты ЭНМГ-исследования глубокого малоберцового нерва у пациента с добавочным глубоким малоберцовым нервом (собственное наблюдение): а — моторные ответы, зарегистрированные при исследовании п. peroneus prof. (ED8-); 1 — низкая амплитуда дистального моторного ответа при исследовании п. peroneus prof. (ED8-); 2–3 — парадоксальное увеличение амплитуды моторных ответов, регистрируемых при стимуляции п. peroneus prof. в проксимальных точках; 4 — регистрация дополнительного моторного ответа с EDB при стимуляции за латеральной лодыжкой, подтверждающее наличие ДГМН; б — общие данные ЭНМГ-исследования. Extensor digitorum brevis (ED8-) — короткий разгибатель пальцев стопы; п. Peroneus — малоберцовый нерв.

исполнения в каждом случае, особенно при обследовании лиц с аномальной иннервацией. Требуется полное исключение методологических ошибок [8]. Однако ключевыми и решающими, несомненно, являются результаты неврологического осмотра. Еще раз следует подчеркнуть, что аномалии иннервации обнаруживаются в большинстве случаев случайно и являются, как правило, ЭНМГ-находками в отсутствии клинических данных за невральную патологию. В связи с этим параметры ЭНМГ-обследования всегда должны сопоставляться с клинической картиной и интерпретироваться адекватно.

Заключение

Информированность и настороженность в отношении межневральных анастомозов улучшит понимание получаемых в ходе нейрофизиологического обследования данных и снизит частоту ошибок в диагностике патологии периферических нервов. Более того, как было продемонстрировано в представленных в статье клинических примерах, случайно выявленные особенности иннервации позволяют вовремя скорректировать ежедневный двигательный стереотип (в случае «локтевой» кисти) и определить тактику оперативного лечения карпального синдрома (при наличии ВБ).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мументалер М. Поражение периферических нервов и корешковые синдромы. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 616 с.
2. Mumentaler M. Involvement of the peripheral nerves and radicular syndromes. Moscow: MEDpress-inform, 2013. 616 p. (In Russ.).
3. Saperstein D.S., King R.B. Motor neuron presentation of an ulnar neuropathy and Riche-Cannieu anastomosis. Electromyogr Clin Neurophysiol 2000;40(2):119–22. PMID: 10746189.
4. Sarikcioglu L., Sindel M., Ozkaynak S., Aydin H. Median and ulnar nerve communication in the forearm: an anatomical and electrophysiological study. Med Sci Monit 2003;9(9):351–6. PMID: 1290925.
5. Felipe M.M., Telles F.L., Soares A.C.L. et al. Anastomosis between median nerve and ulnar nerve in the forearm. J Morphol Sci 2012;29(1):23–6.
6. Srinivasan R., Rhodes J. The median-ulnar anastomosis (Martin–Gruber) in normal and congenitally abnormal fetuses. Arch Neurol 1981;38(7):418–9. PMID: 645405.
7. Kimura J., Murphy M.J., Varda D.J., Van Allen M.W. Electrophysiological study of anomalous innervation of intrinsic hand muscles. Trans Am Neurol Assoc 1976;101:257–9. PMID: 1028254.
8. Kayamori R. Electrodiagnosis in Martin–Gruber anastomosis. Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi 1987;61(12):1367–72. PMID: 3450762.
9. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. 4th edn. Oxford: Oxford University Press, 2013. 1176 p.
10. Herrera E., Anaya C., Abril A.M. et al. Anastomosis Martin–Gruber: Aspectos anatómicos y electrofisiológicos. Salud UIS 2009;41(2):157–68.
11. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations. 3rd edn. Boston: Butterworth–Heinemann, 2013. 664 p.
12. Marras C., Midroni G. Proximal Martin–Gruber anastomosis mimicking ulnar neuropathy at the elbow. Muscle Nerve 1999;22(8):1132–5. PMID: 10417799.
13. Cho N.S., Kim D.H., Kim M.Y., Park B.K. Electrophysiological and ultrasonographic findings in ulnar neuropathy with Martin–Gruber anastomosis. Muscle Nerve 2013;47(4):604–7. DOI: 10.1002/mus.23607. PMID: 23463669.
14. Михайлюк И.Г. Анастомоз Мартина–Грубера и его клиническое значение. Клинист. 2015;(1):50–5 DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-50-55. [Mikhaylyuk I.G. Martin–Gruber anastomosis and its clinical importance. Klinitsist = The Clinician 2015;(1):50–5. (In Russ.).]

14. Stancić M.F., Burgić N., Mićović V. Marinacci communication. Case report. *J Neurosurg* 2000;92(5):860–2. PMID: 10794302.
15. Unver D.N., Uysal I.I., Seker M. The communications between the ulnar and median nerves in upper limb. *J Neuro-anatomy* 2009;8:15–9.
16. Kimura J., Ayyar D.R., Lippmann S.M. Electrophysiological verification of the ulnar to median nerve communications in the hand and forearm. *Tohoku J Exp Med* 1983;141(3):269–74. PMID: 6316583.
17. Meenakshi-Sundaram S., Sundar B., Arunkumar M.J. Marinacci communication: An electrophysiological study. *Clin Neurophysiol* 2003;114(12):2334–7. PMID: 14652092.
18. Golovchinsky V. Ulnar-to-median anastomosis and its role in the diagnosis of lesions of the median nerve at the elbow and the wrist. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1990;30(1):31–4. PMID: 2303003.
19. Boland R.A., Krishnan A.V., Kiernan M.C. Riche–Cannieu anastomosis as an inherited trait. *Clin Neurophysiol* 2007;118(4):770–5. PMID: 17317302.
20. Dimitru D., Walsh N.E., Weber C.F. Electrophysiologic study of the Riche–Cannieu anomaly. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1988;28(1):27–31. PMID: 3168913.
21. Gozkea E., Gurerb R., Gurbuzera N. Riche–Cannieu Anastomosis: A Case Report. *J Med Cases* 2012;3(3):195–6.
22. Tamagawa C., Shiga K., Ohshima Y. et al. Riche–Cannieu anastomosis and a paradoxical preservation of *thenar* muscles in carpal tunnel syndrome: a case report. *No To Shinkei* 2004;56(1):53–8. PMID: 15024830.
23. Refaiean M., King J.C., Dumitru D., Cuetter A.C. Carpal tunnel syndrome and the Riche–Cannieu anastomosis: electrophysiologic findings. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2001;41(6):377–82. PMID: 11680862.
24. Rovers J.M., Brekelmans G.J., Visser L.H. Piso–hamate hiatus syndrome in a patient with Riche–Cannieu anastomosis. *BMJ Case Rep* 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-008601. PMID: 23519507.
25. Bozkurt M.C. Berrettini branch. *J Neurosurg* 2011;114(1φ):276. DOI: 10.3171/2010.7.JNS101115. PMID: 20690808.
26. Stancić M.F., Mićović V., Potocnjak M. The anatomy of the Berrettini branch: implications for carpal tunnel release. *J Neurosurg* 1999;91(6):1027–30. PMID: 10584850.
27. Yoganandham J., Hannah Sugirthabai R.R., Thotakura B. et al. A study on the communications of median nerve with musculocutaneous and ulnar nerves. *Intern J Resear Health Sci* 2014;2(2):481–7.
28. Ferrarri G.P., Gilbert A. The superficial anastomosis on the palm of the hand between the ulnar and median nerves. *J Hand Surg Br* 1991;16(5):511–4. PMID: 1791361.
29. Chen L., Duan X., Huang X. et al. Effectiveness and safety of endoscopic versus open carpal tunnel decompression. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134(4):585–93. DOI: 10.1007/s00402-013-1898-z. PMID: 24414237.
30. Филатова Е.С. Синдром карпального канала при ревматических заболеваниях. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(2):27–31 DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/2222-8721-2014-0-2-27-31>. [Filatova E.S. Carpal tunnel syndrome in rheumatic diseases. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(2):27–31. (In Russ.)]
31. Loukas M., Louis R.G., Wartmann C.T. et al. The clinical anatomy of the communications between the radial and ulnar nerves on the dorsal surface of the hand. *Surg Radiol Anat* 2008;30(2):85–90. DOI: 10.1007/s00276-008-0304-y. PMID: 18217183.
32. Paraskevas G., Gekas C., Tzaveas A. et al. Kaplan anastomosis of the ulnar nerve: a case report. *J Med Case Reports* 2008;2:107. DOI: 10.1186/1752-1947-2-107. PMID: 18412973.
33. Hankins C.L., Flemming S. A variant of Kaplan's accessory branch of the dorsal cutaneous branch of the ulnar nerve: a case report and review of the literature. *J Hand Surg Am* 2005;30(6):1231–5. PMID: 16344181.
34. Rayegani S.M., Daneshtalab E., Bahrami M.H. et al. Prevalence of accessory deep peroneal nerve in referred patients to an electrodiagnostic medicine clinic. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2011;6(1):3. DOI: 10.1186/1749-7221-6-3. PMID: 21740542.
35. Tzika M., Paraskevas G.K., Kitsoulis P. The accessory deep peroneal nerve: a review of the literature. *Foot (Edinb)* 2012;22(3):232–4. DOI: 10.1016/j.foot.2012.05.003. PMID: 22795551.
36. Linden D., Berlitz P. The intrinsic foot muscles are purely innervated by the tibial nerve (“all tibial foot”) – an unusual innervation anomaly. *Muscle Nerve* 1994;17(5):560–1. PMID: 8159110.
37. Yamashita M., Mezaki T., Yamamoto T. “All tibial foot” with sensory crossover innervation between the tibial and deep peroneal nerves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:798–9. PMID: 9810964.
38. Magistris M.R., Truffert A. Extensor digitorum brevis innervated by the tibial nerve (“all tibial foot”): anomalous innervation or technical pitfall? *Muscle Nerve* 1997;20(7):906–8. PMID: 9179169.

Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете

П.Р. Камчатнов¹, А.В. Чугунов¹, М.А. Евзельман²

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБОУ ВПО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева. Медицинский институт»;
Россия, 302028, Орел, ул. Октябрьская, 25

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов rvkam7@gmail.com

Сахарный диабет — распространенное заболевание, часто приводящее к поражению периферической нервной системы. Опасность представляет вегетативная диабетическая полинейропатия, способная создавать угрозу для жизни пациента. Своевременное выявление осложнений сахарного диабета и адекватная терапия способны улучшить прогноз заболевания. Рассматриваются возможности применения препаратов Мильгамма и Тиогамма для патогенетической терапии пациентов с диабетической полинейропатией. Для купирования нейропатического болевого синдрома эффективно применение Габагаммы, одновременно с которой следует назначать препараты, нормализующие метаболизм нервной ткани.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, вегетативная полинейропатия, цианокобаламин, тиамин, бенфотиамин, Мильгамма, Тиогамма, габапентин, Габагамма

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-20-26

Peripheral nervous system involvement in patients with diabetes mellitus

P.R. Kamchatnov¹, A.V. Chugunov¹, M.A. Evzel'man²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

²Medical Institute, I.S. Turgenev Orel State University; 25 Otktyabr'skaya St, Orel, 302028, Russia

Diabetes mellitus is a widespread disease often affecting peripheral nervous system. This include diabetic autonomous neuropathy that can endanger the patient's life. Timely detection of complications of diabetes mellitus as well as its adequate therapy can improve prognosis of the disease. The possibilities of Milgamma and Tiogamma for pathogenic therapy in patients with diabetic polyneuropathy are considered in this paper. Gabagamma can be effectively relieve neuropathic pain and used together with other drugs that normalize nerve tissue metabolism.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, automomous polyneuropathy, cyanocobalamin, thiamine, benfotiamine, Milgamma, Tiogamma, gabapentin, Gabagamma

Одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов — поражение периферической нервной системы. Согласно результатам эпидемиологических исследований СД является наиболее частой причиной полинейропатий (ПНП) в странах Европы и Северной Америки. Так, исследование, проведенное в провинции Утрехт (Нидерланды), показало, что среди населения численностью более 1 млн 220 тыс. человек заболеваемость ПНП составила 97 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом в 32 % случаев их развитие было связано с СД [1]. Распространенность ПНП, их клинические особенности и характер течения определяются рядом факторов. Имеется зависимость длительности СД от частоты поражения периферических нервов: среди

пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа ПНП обнаруживают в 5–10 % случаев, а по мере прогрессирования заболевания — в 30–60 %. Считается, что поражение периферической нервной системы с вовлечением двигательных, чувствительных и вегетативных волокон наблюдается более чем у половины больных СД 2-го типа [2]. Имеются данные о том, что ПНП могут развиваться у здоровых лиц или у пациентов с гипергликемией, метаболическим синдромом, у которых впоследствии возникает СД, что позволяет говорить о преддиабетической ПНП [3]. Истинная частота встречаемости ПНП у пациентов с СД может быть очень высока даже на ранних этапах диагностики заболевания. Так, признаки вегетативной ПНП были обнаружены у 45,3 % пациентов с впервые выявлен-

ным СД 2-го типа [4]. Диабетическая ПНП значительно осложняет течение СД, приводит к инвалидизации пациентов и снижению качества их жизни. Кроме того, наличие ПНП, в частности вегетативной, достоверно связано с повышением риска развития церебрального инсульта [5].

Механизмы поражения периферических нервов при СД достаточно сложны и разнообразны. Ведущую роль, несомненно, играют нарушение углеводного обмена и инсулинорезистентность. Следует отметить, что гипергликемия не всегда является основной причиной поражения периферической нервной системы при СД, а эффективный контроль гликемии не считается залогом предупреждения ПНП. Имеются данные о том, что строгий контроль гликемии способен предупредить или отсрочить развитие ПНП у пациентов с СД 1-го типа [6, 7]. В меньшей степени контроль гликемии ассоциирован со снижением риска развития ПНП при СД 2-го типа. Достижение нормогликемии, несмотря на отсутствие достоверного влияния на клинические проявления ПНП у больных с диабетом, приводит к улучшению порогов вибрационной чувствительности и увеличению скорости распространения возбуждения по нервам.

К поражению нервной системы при СД также приводят такие связанные с гипергликемией патологические состояния, как повышение интенсивности перекисного окисления липидов, воспаление, расстройство микро- и макроциркуляции. Одним из ключевых моментов является активация полиольного пути метаболизма глюкозы с накоплением в нейронах сорбитола и дефицитом миоинозитола. Предполагается роль таких факторов, как нарушение выработки оксида азота, эндотелиальная дисфункция, поражение артерий мелкого калибра, накопление в тканях конечных продуктов гликирования [8]. Указанные факторы приводят к непосредственному поражению нервных волокон и недостаточности репаративных процессов.

К поражению нервной системы у больных СД 2-го типа предрасполагают факторы сердечно-сосудистого риска — артериальная гипертензия, курение, абдоминальный тип ожирения, избыточное потребление алкоголя. В связи с этим необходимо отметить, что их устранение способно в определенной степени предупредить или отсрочить развитие поражения периферических нервов, сделать его течение более мягким и доброкачественным. Также необходимо учитывать наличие у пациентов с СД заболеваний почек (нефропатия), гипертриглицеридемии и иммунных нарушений (моноклональная гаммапатия). Часто у больных СД имеется дефицит витаминов группы В, который обусловлен нарушением всасывания кобаламина и тиамина в кишечнике, недостаточным поступлением витаминов с пищей у пациентов, придерживающихся строгой вегетарианской диеты, и у больных, принимающих некоторые противодиабетические препараты, в частности метформин [9, 10].

Различия клинических проявлений поражения периферической нервной системы при СД и особенности их течения, развитие и быстрое прогрессирование ПНП даже в условиях удовлетворительного контроля гликемии позволили высказать гипотезу о генетической предрасположенности к поражению нервной системы при СД, что получило свое подтверждение в результате молекулярно-генетических исследований [11]. На сегодняшний день установлен целый ряд генетических особенностей, способствующих развитию осложнений СД 1-го и 2-го типов, в частности поражению периферической нервной системы и развитию различных вариантов ПНП [12].

Морфологическая картина поражения периферических нервов при СД разнообразна, однако наиболее частой является аксонопатия, обусловленная первичным нарушением аксонального транспорта. Поражение осевого цилиндра может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Относительно редко встречается первичное демиелинизирующее поражение. Возможно развитие репаративных процессов в виде ремиелинизации, спраутинга и активации синаптогенеза. В ряде случаев происходит сбой восстановительного процесса, развивается aberrантный спраутинг, формируются неправильно функционирующие синапсы. Одним из возможных последствий этих процессов может быть появление нейропатического болевого синдрома [13].

Одной из наиболее распространенных клинических форм поражения периферической нервной системы при СД является симметричная дистальная сенсорная полинейропатия (СДСП) с преимущественным поражением нервов нижних конечностей. Наиболее яркое ее проявление — интенсивный болевой нейропатический синдром, что дает основание некоторым исследователям рассматривать СДСП как болевую диабетическую периферическую ПНП [14]. Нейропатический болевой синдром на разных этапах развития заболевания наблюдается у 20–30 % пациентов с СДСП. Зачастую именно нейропатическая боль становится основным инвалидизирующим фактором, который ограничивает возможность пациента продолжать трудовую деятельность. Болевой синдром сопровождается гиперпатией (интенсивная боль, персистирующая после прекращения болевой стимуляции), гиперталгией (выраженная боль при нанесении умеренного по интенсивности раздражителя) и аллодинией (появление болевых ощущений под действием неболевых раздражителей — прикосновения, теплового воздействия). Одновременно могут наблюдаться чувствительные нарушения в виде парестезий (ощущения инородного тела, «ползающих мурашек» в области стоп и голеней), снижения температурной и болевой чувствительности в дистальных отделах конечностей по типу «носков и перчаток».

По мере прогрессирования заболевания, при вовлечении в патологический процесс толстых миелинизированных волокон, присоединяются нарушения глубокой чувствительности с возникновением сенсорной атаксии. Одновременно могут выявляться нарушения вибрационной чувствительности, угнетение ахилловых, затем коленных рефлексов. Впоследствии возникают периферические парезы и мышечные гипотрофии. Как правило, симптомы сначала появляются на нижних конечностях. СДСП имеет неблагоприятный прогноз в отношении формирования диабетической стопы (нередко обусловлено недиагностированной микротравматизацией в условиях отсутствия болевой чувствительности) и последующего высокого риска ампутации конечности и появления системных инфекционных процессов.

Практический интерес вызывает развитие вегетативной ПНП. В соответствии с концепцией Эвинга у пациентов с СД 2-го типа в первую очередь страдает парасимпатический отдел вегетативной нервной системы, а позже — симпатический [15]. Это может быть связано с тем, что в состав парасимпатических нервов входят толстые богато миелинизированные волокна (в симпатических нервах проходят мелкие волокна с тонкой миелиновой оболочкой) [16]. Соответственно, при развитии демиелинизирующего процесса в первую очередь поражаются волокна с толстой миелиновой оболочкой, и возникает парасимпатическая вегетативная ПНП в сочетании с угнетением глубокой чувствительности.

Наиболее опасна кардиальная форма вегетативной ПНП, проявляющаяся артериальной гипотензией, отсутствием вариабельности пульса в ответ на нагрузки, ортостатической гипотензией, низкой толерантностью к физическим нагрузкам [17]. С течением времени развивается вегетативная денервация миокарда, способная привести к возникновению острой коронарной ишемии, формированию застойной сердечной недостаточности, нарушениям ритма и проводимости миокарда вплоть до развития фатальных аритмий [18]. Вероятно, именно с кардиальной вегетативной ПНП связан высокий риск развития внезапной смерти у пациентов с СД. Возможно, нарушение вегетативной регуляции сердца при СД наряду с нарушением болевой чувствительности может оказаться причинами развития безболевого инфаркта миокарда.

Исключительно важно своевременно обнаруживать диабетическую ПНП, так как это иногда предупреждает возникновение фатальных осложнений. Диабетическая ПНП даже в легкой форме может быть основанием для проведения систематического лечения. Предположить наличие вегетативной ПНП у пациента с СД позволяют выявление нарушений потоотделения, изменение окраски кожных покровов, в особенности дистальных отделов конечностей, ано-

малии при исследовании проб Вальсальвы, Ашнера—Даньини, клино- и ортостатической. Объективный способ диагностики вегетативной ПНП — проведение интервалокардиографии. Верификация денервации миокарда возможна на основании выявления снижения плотности рецепторов с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Особого внимания заслуживает также повреждение вегетативной иннервации желудка и кишечника при СД. Как правило, данное состояние проявляется нарушением моторики кишечника, желудка, рефлюкс-эзофагитом. Усиление или ослабление моторики может наблюдаться в связи с повышением или снижением уровня глюкозы в крови, при этом различные отделы желудочно-кишечного тракта (желудок, толстый и тонкий кишечник) по-разному реагируют на гипер- или гипогликемию [19]. Нарушение вегетативной регуляции желудочно-кишечного тракта может проявляться также снижением секреторной способности слизистой оболочки. Следствием этого может быть нарушение усвоения ряда необходимых организму веществ, в частности кобаламина.

Нарушения вегетативной регуляции мочеполовой системы проявляются в первую очередь дизурическими расстройствами (учащенное мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря, снижение скорости струи мочи) и требуют проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями предстательной железы. Ситуация может быть осложнена комбинацией патологии предстательной железы и вегетативной ПНП. Часто встречается эректильная дисфункция, которая может сочетаться с ортостатической гипотензией.

Клиническая проблема вегетативной ПНП при СД состоит в том, что она обнаруживается нечасто, тогда как ее развитие связано с высоким риском тяжелых осложнений и наступлением летального исхода. В этой ситуации наличие других клинических форм диабетических ПНП следует рассматривать в качестве маркера поражения периферической нервной системы, позволяющего прогнозировать последующее развитие и прогрессирование вегетативной ПНП. С целью избежать ее тяжелых осложнений целесообразно раннее начало лечения, направленного на поддержание сохранности нервной системы и замедление темпов ее поражения.

Основными направлениями терапии и предупреждения прогрессирования ПНП являются нормализация уровня гликемии, коррекция имеющихся метаболических нарушений, симптоматическое лечение [20]. На всех этапах заболевания необходим строгий контроль уровня гликемии, так как это позволяет отсрочить развитие нейропатии и облегчить ее течение. Однако только коррекция гипергликемии не в состоянии предупредить развитие неврологических осложнений у значительного числа больных СД 2-го типа, что требует

проведения дополнительного лечения. В связи с этим представляет интерес возможность применения препаратов, оказывающих нормализующее воздействие на метаболизм нервной ткани и предупреждающих развитие неврологических осложнений СД. Для этого широко используют витамины группы В. Установлена их роль в качестве коферментов в широком спектре важных биохимических реакций, протекающих в нейронах и клетках глии.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в синтезе ряда нейротрансмиттеров, образовании миелиновой оболочки нервов и других процессах [21]. Витамин В₆ (пиридоксин) является коферментом в реакциях декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот в периферической нервной системе. Витамин В₁ (тиамин) — кофермент окислительного декарбоксилирования альфа-кетоглутаровой и пировиноградной кислот, принимает активное участие в процессах синтеза белков. Вследствие своей способности переключать метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь, тиамин повышает энергетическое обеспечение нервных клеток, участвуя тем самым в создании резерва субстратов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. В исследованиях было показано, что суммарный взаимодополняющий эффект витаминов группы В способствует нормализации обмена веществ в нервной ткани, обеспечивает их восстановление при различных повреждениях.

Доказана эффективность применения перечисленных витаминов при лечении пациентов с осложнениями СД. Так, установлен положительный дозозависимый эффект назначения даже коротких курсов введения бенфотиамина (производное тиамина) у таких больных. Его применение способствует устранению нейропатического болевого синдрома у пациентов с болевой диабетической ПНП (исследование BEDIP) [22].

Важно отметить, что существует ряд факторов, приводящих к дефициту витаминов у больных СД. В частности, к ним относятся постоянный прием метформина, нарушение всасывания цианокобаламина в кишечнике у пожилых пациентов вследствие дефицита синтеза фактора Касла, недостаточное поступление его в организм при соблюдении чрезмерно строгой вегетарианской диеты. В совокупности это делает целесообразным применение витаминов группы В у пациентов, страдающих СД.

Одним из наиболее широко применяемых комплексов витаминов группы В является препарат Мильгамма. Он выпускается как в форме для парентерального введения, так и для перорального приема. Одна ампула для внутримышечного введения содержит 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида и 1 мг цианокобаламина. Необходимо отметить, что при изготовлении этой лекарственной формы было применено оригинальное технологиче-

ское решение, благодаря которому витамины, будучи весьма активными в химическом отношении соединениями, не реагируют друг с другом и сохраняют свои свойства в растворе. Одно драже формы для перорального применения (Мильгамма композитум) содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина гидрохлорида.

Имеется значительный клинический опыт применения Мильгаммы у пациентов с заболеваниями нервной системы, в частности с диабетической ПНП. Последовательное назначение Мильгаммы и Мильгаммы композитум пациентам с диабетической ПНП в течение 6 нед приводило к достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома, улучшению состояния поверхностной и глубокой чувствительности [23]. Положительный эффект от применения препарата установлен как в отношении болевой формы диабетической ПНП, так и имеющихся двигательных нарушений.

Показан положительный эффект от применения Мильгаммы у пациентов с диабетической ПНП с преимущественно вегетативными нарушениями [24]. Положительный эффект был отмечен при клиническом наблюдении за больными и подтвержден результатами инструментального обследования, позволяющего оценить функции вегетативной нервной системы. Также эффективность Мильгаммы наблюдали как при исключительно диабетической ПНП, так и при ПНП, обусловленной сочетанием нескольких патогенетических факторов.

Стартовую терапию целесообразно начинать с внутримышечного введения Мильгаммы по 2 мл ежедневно в течение 5–10 дней, затем по 2 мл внутримышечно через день в течение 2–3 нед. С учетом хронического течения СД и высокого риска развития поражения периферической нервной системы в последующем следует продолжить лечение пероральным приемом препарата по 1 драже 3 раза в сутки. Контроль концентрации витаминов в крови не требуется. Различные формы препарата хорошо переносятся и сочетаются с другими лекарственными средствами. Эффект от применения Мильгаммы не зависит от качества контроля уровня гликемии, в частности гликированного гемоглобина в крови. Применение Мильгаммы показано подавляющему большинству больных СД, особенно с поражением различных органов и систем организма.

Для восполнения в организме дефицита витаминов В₁ и В₆ возможно применение препарата Нейрогамма. Он выпускается в ампулах по 1 мл. Каждая ампула содержит 100 мг тиамина гидрохлорида и 50 мг пиридоксина гидрохлорида. Показаниями к применению Нейрогаммы являются патологические состояния, связанные с дефицитом витаминов группы В в организме. Препарат назначают по 1 мл внутримышечно или внутривенно, затем по 1–2 мл 1 раз в неделю.

Длительность курса лечения определяется характером основного заболевания, особенностями клинической картины, переносимостью терапии. Побочные эффекты терапии наблюдаются редко. Возможно одновременное использование с другими лекарственными средствами, улучшающими состояние обмена веществ в нервной ткани.

В клинических условиях показана эффективность применения препаратов альфа-липоевой кислоты (Тиогамма — меглюминовая соль альфа-липоевой кислоты) у больных СД 2-го типа в целях устранения или минимизации выраженности проявлений ПНП. Высокую эффективность альфа-липоевой кислоты обеспечивает ее мощная антиоксидантная активность [25]. Кроме этого, в экспериментальных условиях было продемонстрировано, что применение альфа-липоевой кислоты способно стимулировать неоангиогенез в поврежденной нервной ткани, препятствует образованию соединительнотканного рубца и уменьшает выраженность апоптотической гибели нейронов. Накоплен значительный положительный опыт применения препаратов альфа-липоевой кислоты у пациентов с ПНП вследствие эффектов ингибирования перекисного окисления липидов, регуляции синтеза оксида азота в тканях, обеспечения достаточного кровоснабжения периферических нервов (исследования ALADIN 1 и 111, SYDNEY, NATHAN) [26, 27].

На фоне терапии замедляются темпы прогрессирования ПНП, у значительной части больных наступает стабилизация состояния. Препараты альфа-липоевой кислоты в настоящее время получили одобрение регуляторных органов для лечения пациентов с диабетической ПНП во многих странах. С учетом их возможности оказывать не только симптоматический эффект, но и влиять непосредственно на механизмы развития заболевания, они могут быть рекомендованы для применения у соответствующего контингента больных [26].

Тиогамма характеризуется хорошей переносимостью, может использоваться одновременно с такими витаминными комплексами, как Мильгамма и Мильгамма композитум. Начинать лечение целесообразно с внутривенного введения препарата по 600 мг/сут однократно, длительность парентерального введения определяется выраженностью неврологической симптоматики. В последующем необходимо назначение Тиогаммы в суточной дозе 10–15 мг/кг на протяжении 2–3 мес. С учетом хронического характера диабетической ПНП необходимо проводить повторные курсы применения препарата.

Пациенты с болевыми формами диабетической ПНП нуждаются не только в метаболической, т.е. патогенетической терапии, но и в купировании болевого синдрома. С этой целью назначают антидепрессанты (трициклические, а также ингибиторы

обратного захвата серотонина и норадреналина) и противоэпилептические средства (карбамазепин, габапентин, прегабалин). Эти препараты подтвердили свою эффективность в ходе рандомизированных контролируемых клинических исследований, они включены в национальные рекомендации и федеральные стандарты по оказанию помощи больным нейропатией. Для лечения пациентов с нейропатическими болевыми синдромами, в частности болевой диабетической ПНП, используют производное гамма-аминомасляной кислоты — габапентин (Габагамма). Фармакологические эффекты обусловлены его способностью связываться со структурами потенциалзависимых кальциевых каналов, а именно с альфа-2-дельта субъединицей кальциевого канала N-типа, который локализован преимущественно в спинальных нейронах.

Применение габапентина увеличивает синтез гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе и повышает чувствительность к ней нейронов. Вероятно, изменение соотношения действия тормозных и активирующих нейротрансмиттеров с преобладанием активности первых предупреждает формирование нейропатического болевого синдрома или приводит к уменьшению его выраженности. Вследствие воздействия на периакведуктальные ядра габапентин активирует собственные противоболевые системы организма, обеспечивающие блокирование прохождения болевых импульсов на уровне спинного мозга [28]. Нельзя исключить, что дальнейшие исследования позволят обнаружить иные свойства, объясняющие механизмы действия габапентина.

Накоплен значительный опыт клинического использования габапентина у пациентов с нейропатическими болевыми синдромами. Наиболее явный клинический эффект был отмечен при его применении у пациентов с постгерпетической невралгией и болевой диабетической ПНП [29, 30]. Считается, что число больных, которых необходимо пролечить, чтобы у 1 из них добиться снижения интенсивности боли на 50 % (number need to treat), для габапентина составляет 4,39 (3,34–6,07) [31]. Это достаточно высокий показатель, лишь немногим отличающийся от такового у amitriptилина, при том что переносимость габапентина значительно лучше.

Применение Габагаммы для устранения боли у пациентов с диабетической ПНП следует начинать с относительно невысоких доз (600–900 мг/сут), постепенно, на протяжении 2 нед, увеличивая дозу до максимальной (3600 мг/сут) или до той, которая оказывает клинический эффект. В ряде случаев более длительный период титрования дозы обеспечивает достижение клинического эффекта и позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, сохранив тем самым приверженность больного к продолжению

терапии. Одновременное назначение витаминов группы В, в частности цианокобаламина, способно потенцировать противоболевой эффект Габагаммы, позволяя у отдельных пациентов уменьшить суточную дозу препарата. Важно отметить, что лечение носит длительный характер, в связи с чем больной должен быть ориентирован на систематический прием препарата и постепенное наступление положительного эффекта. Нет оснований ожидать выраженного обезболивающего эффекта от однократного приема Габагаммы или назначения препарата неадекватно коротким курсом. Необходимо иметь в виду,

что купирование болевого синдрома при лечении Габагаммой или уменьшение его до приемлемого уровня не означает устранение самой причины боли — диабетической ПНП. В связи с этим следует продолжать терапию, направленную на контроль уровня гликемии, поддержание нормального обмена веществ в нервных тканях и т. д.

Таким образом, контроль уровня глюкозы, применение метаболических препаратов, в частности витаминов группы В, купирование болевого синдрома при его наличии позволяют сохранить трудоспособность больных СД и повысить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Visser N., Notermans N., Linssen R. et al. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology* 2015;84;3:259–64. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001160. PMID: 25503982.
2. Vincent A., Calabek B., Roberts L., Feldman E. Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;115:591–606. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00034-5. PMID: 23931804.
3. Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep* 2012;12(4):376–83. DOI: 10.1007/s11892-012-0278-3. PMID: 22562652.
4. Koo B. Screening of autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2014;38(5):346–8. DOI: 10.4093/dmj.2014.38.5.346. PMID: 25349821.
5. Cohen J., Estacio R., Lundgren R. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Autonomic Neuroscience* 2003;108(1–2):73–8. PMID: 14614967.
6. Callaghan B., Hur J., Feldman E. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol* 2012;25(5):536–41. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328357a797. PMID: 22892951.
7. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. *Consilium medicum* 2014;(4):12–6. [Gur'eva I.V., Levin O.S. Diabetic polyneuropathy. *Consilium Medicum* 2014;(4):12–6. (In Russ.)].
8. Doby J., Campbell K., Setter S. et al. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(2):160–73. PMID: 14750401.
9. Liu K., Dai L., Jean W. Metformin-related vitamin B₁₂ deficiency. *Age Ageing* 2006;35(2):200–1. PMID: 16495296.
10. Mazokopakis E., Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B₁₂ (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97(3):359–67. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.06.001. PMID: 22770998.
11. Witzel I.I., Jelinek H., Khalaf K. et al. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:88. DOI: 10.3389/fendo.2015.00088. PMID: 26074879.
12. Спицина Е.В., Светлова Г.Н., Строков И.А. и др. Ассоциация полиморфных маркеров T(-365)C гена *POLG1*, G(-25)A гена *ANT1* и G(-605)T гена *PEO1* с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1. Молекулярная биология 2009;43(2):378–82. [Spitsina E.V., Svetlova G.N., Strokov I.A. et al. Association of polymorphic markers T(-365)C gene *POLG1*, G(-25)A gene *ANT1* and G(-605)T gene *PEO1* with diabetic polyneuropathy at diabetes mellitus type 1. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2009;43(2):378–82. (In Russ.)].
13. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004;(2):73–80. [Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Normal and pathologic brain plasticity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry* 2004;(2):73–80. (In Russ.)].
14. Sadosky A., Schaefer C., Mann R. et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the UC: results of retrospective charts review and cross-sectional survey. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2013;6:79–492.
15. Jin H.Y., Baek H.S., Park T.S. Morphologic changes in autonomic nerves in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Metab J* 2015;39(6):461–7. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.6.461. PMID: 26706915.
16. Freccero C., Svensson H., Bornmyr S. et al. Sympathetic and parasympathetic neuropathy are frequent in both type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27(12):2936–41. PMID: 15562210.
17. Karayannis G., Giamouzis G., Cokkinos D. et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10(6):747–65. DOI: 10.1586/erc.12.53. PMID: 22894631.
18. Boudina S., Abel E. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115(25):3213–23. PMID: 17592090.
19. Gatopoulou A., Papanas N., Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. *Eur J Intern Med* 2012;23(6):499–505. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.03.001. PMID: 22863425.
20. Борискина Л.М. Эффективность Актовегина при лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(2):25–31. DOI:10.17650/2222-8721-2015-5-2-25-31. [Boriskina L.M. Actovegin efficiency in the treatment of central and peripheral nervous system diseases. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuro-Muscular Diseases* 2015;5(2):25–31. DOI:10.17650/2222-8721-2015-5-2-25-31. (In Russ.)].
21. Scott J., Molloy A. The discovery of vitamin B(12). *Ann Nutr Metab* 2012;61(3):239–45. DOI: 10.1159/000343114. PMID: 23183296.
22. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (bendip): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):600–5. DOI: 10.1055/s-2008-1065351. PMID: 18473286.
23. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полинейропатии препаратом мильгамма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1998;(9):30–2. [Sadkov R.A., Danilov A.B., Veyn A.M. Treatment of diabetic polyneuropathy with milgamma. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology*

- and Psychiatry 1998;(9):30–2. (In Russ.)).
24. Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Ростов И.А. Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена. Лечащий врач 2009;(1):23–9. [Vorob'ev S.V., Kirichenko D.A., Rostov I.A. Diagnosis and treatment of vegetative dysfunction at patients with metabolic syndrome and carbohydrate metabolism dysfunctions. Lechashchiy vrach = Assistant Physician 2009;(1):23–9. (In Russ.)].
25. Rocamonde B., Paradells S., Barcia J. et al. Neuroprotection of lipoic acid treatment promotes angiogenesis and reduces the glial scar formation after brain injury. Neuroscience 2012;224:102–15. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.028. PMID: 22917609.
26. Tesfaye S., Boulton A., Dickenson A. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care 2013;36(9):2456–65. DOI: 10.2337/dc12-1964. PMID: 23970715.
27. Okuyucu S., Kocer A., Eryilmaz M., Kocaman G. Thioctacid is effective for neuropathy symptoms and hyperglycemia control without pronounced electromyographic changes. Neurosciences (Riyadh) 2012;17(4):384–6. PMID: 23022909.
28. Taylor C. Mechanisms of action of gabapentin. Rev Neurol (Paris) 1997;153 (Suppl 1):S39–45. PMID: 9686247.
29. Backonja M., Beydoun A., Edwards K. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280(21):1831–6.
30. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280(21):1837–42. PMID: 9846778.
31. Hempenstall K., Nurmikko T., Johnson R. et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS Medicine 2005;2(7):164–9. PMID: 16013891.

Спектр сонографических изменений при наследственной моторно-сенсорной нейропатии с аутосомно-доминантным и X-сцепленным наследованием

Е.С. Наумова¹, Д.С. Дружинин², С.С. Никитин¹, С.А. Курбатов³

¹Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258, Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

²кафедра нервных болезней с курсом медицинской генетики и детской неврологии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 25;

³АУЗ ВО «Воронежский областной консультативно-диагностический центр»; Россия, 394036, Воронеж, пл. Ленина, 5а

Контакты: Евгения Сергеевна Наумова naumovaes@gmail.com

Введение. В последние годы растет интерес к возможностям ультразвукового исследования (УЗИ) периферических нервов при различных патологиях, в том числе наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН). Вопрос о диагностической роли УЗИ относительно общепринятых нейрофизиологических методов исследования периферических нервов остается предметом обсуждения.

Цели исследования. Выявление качественных и количественных сонографических характеристик периферических нервов при различных формах НМСН I-го типа, их сравнительный анализ, а также сопоставление с электрофизиологическими и антропометрическими данными.

Материалы и методы. УЗИ периферических нервов высокого разрешения проведено 44 пациентам с НМСН: 16 мужчинам; средний возраст $33,5 \pm 9,3$ лет; с аутосомно-доминантным 1А – 16 (37 %), 1В – 11 (25 %) и X-сцепленным – 17 (38 %) типами наследования. Группа контроля включала 44 здоровых добровольца, 16 мужчин; средний возраст $35,9 \pm 6,8$ лет. Оценивались: площадь поперечного сечения (ППС) и сонографический паттерн нервов рук и ног с двух сторон на выбранных уровнях; скорость распространения возбуждения по нерву и амплитуда М-ответа; стандартные антропометрические показатели.

Результаты. Во всех случаях НМСН было отмечено увеличение ППС периферических нервов относительно нормы, с большими значениями для НМСН с аутосомно-доминантным наследованием. Выделено 3 качественных сонографических паттерна изменения поперечной и продольной структуры нервов верхних конечностей на разных уровнях исследования. Достоверное увеличение ППС обнаружено для спинномозговых нервов С5, С6, С7 при 1А типе, С6 и С7 – при 1В типе и С6 – при 1Х типе, что требует обязательного исследования этих нервов при НМСН. Достоверных различий в степени увеличения ППС спинномозговых нервов при различных типах НМСН не выявлено. Методические ограничения и малая информативность количественных и качественных ультразвуковых характеристик нервов ног позволяют исключить их из протокола УЗИ при НМСН. Достоверной корреляции значений ППС с электрофизиологическими и антропометрическими показателями не обнаружено.

Заключение. УЗИ высокого разрешения может быть использовано в качестве дополнительного инструмента дифференциальной диагностики патологии нервов при НМСН с применением выделенных ультразвуковых паттернов.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование периферических нервов высокого разрешения, площадь поперечного сечения, наследственная моторно-сенсорная нейропатия, аутосомно-доминантное наследование, X-сцепленное наследование

DOI: 10.17 650/2222-8721-2016-6-2-27-34

Spectrum of sonographic changes in hereditary motor and sensory neuropathy with autosomal dominant and X-linked inheritance

E.S. Naumova¹, D.S. Druzhinin², S.S. Nikitin¹, S.A. Kurbatov³

¹Medical Center “Practical Neurology”, Association of Neuromuscular Disorders Specialists;
Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow, 117258, Russia;

²Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Genetics and Pediatric Neurology “Yaroslavl’ State Medical University”,
Ministry of Health of Russia; 25 Revolutsionnaya St., Yaroslavl’, 150000, Russia;

³Voronezh Regional Consultative and Diagnostic Centre; 5a Plushchad’ Lenina, Voronezh, 394036, Russia

Background. In the recent years interest towards nerve sonography has largely increased, specifically in terms of differentiating types of hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN). The diagnostic possibilities of high-resolution ultrasound (HRUS) compared to standard neurophysiological tools in the peripheral nerve disorders is still a matter of debate.

Objectives. Analysis of quantitative and qualitative ultrasound changes of limb nerves in patients with HMSN type 1 and its comparison with anthropometric and nerve conduction study data.

Materials and methods. 44 HMSN patients were analyzed: 16 men, mean age $35,9 \pm 6,8$ years; 16 (37 %) with autosomal dominant type 1A, 11 (25 %) — with 1B type and 17 (38 %) with X-linked inheritance. Control group included 44 subjects, 16 male; mean age $35,9 \pm 6,8$ years. HRUS parameters were analyzed bilaterally on the selected levels: cross-sectional area (CSA), visual cross sectional and longitudinal patterns of the median and ulnar nerves, C5, C6, C7 spinal nerves, tibial, peroneal and sciatic nerves. HRUS parameters were compared to standard anthropometric data, nerve conduction velocity and CMAP amplitude.

Results. In all HMSN cases CSA was enlarged compared to healthy controls. Greater changes were found in patients with autosomal dominant inheritance. CSA enlargement in C5, C6, C7 spinal nerves was found in patients with HMSN 1A, C6, C7 — in HMSN 1B, C6 — in HMSN 1X, confirming the necessity to include those nerves in the sonographic protocol in patients with HMSN. Three qualitative cross sectional and longitudinal patterns of the investigated arm nerves were identified, distinct for each of the HMSN type. Absence of significant differences in CSA of the upper limb nerves among analyzed types of HMSN makes it unreliable as the differential parameter, opposite to the defined sonographic patterns. Methodological issues and absence of significant quantitative and qualitative data from the lower limb nerves makes it possible to exclude those from HRUS protocol in HMSN.

Conclusions. Nerve sonography of the upper limbs could be a useful additional tool in the differential diagnosis of HMSN type 1 when applying described qualitative HRUS patterns.

Key words: high-resolution nerve ultrasound, cross-sectional area, hereditary motor and sensory neuropathy, autosomal dominant inheritance, X-linked inheritance

Введение

В последние годы растет интерес к возможностям ультразвукового исследования (УЗИ) периферических нервов при различных видах патологии, в том числе при наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН) [1–3]. Вопрос о диагностической роли УЗИ относительно общепринятых нейрофизиологических методов исследования периферических нервов остается предметом обсуждения. Как и при других методах исследования периферических нервов в ультразвуковой (УЗ) диагностике необходимо выделить количественные характеристики изменения нервов для их использования в диагностике и, что особенно важно, в дифференциальной диагностике. Один из основных УЗ-параметров — площадь поперечного сечения (ППС) нерва, анализ которого был проведен у пациентов с различными типами НМСН (1А, 1В и 2-го), а также при нейропатии со склонностью к параличам от сдавления [2–8]. При сопоставлении данных УЗИ при НМСН 1А типа с результатами различных электрофизиологических параметров периферических нервов ожидаемых корреляций выявлено не было [2]. С одной стороны, это является разочаровывающим фактом, с другой — открывает возможности для УЗИ как отдельного вспомогательного метода оценки состояния периферических нервов при наследственных нейропатиях. Так, УЗИ может помочь выявить или исключить данные заболевания при отсутствии выраженных или неоднозначных клинико-электрофизиологических проявлений. Особый интерес представляет сопоставление УЗ-картины у пациентов с НМСН 1-го типа: с аутосомно-доминантным (1А и 1В) и Х-сцепленным наследованием (1Х).

Цель работы — анализ качественных и количественных сонографических характеристик периферических нервов, их сравнение у пациентов с НМСН с аутосомно-доминантным (1А и 1В) и Х-сцепленным типами наследования и сопоставление полученных данных со стандартными антропометрическими (рост,

масса тела, индекс массы тела) и электрофизиологическими параметрами (скорость распространения возбуждения, амплитуда М-ответа).

Материалы и методы

УЗИ проведено 44 больным с доказанной НМСН (16 мужчин; средний возраст $33,5 \pm 9,3$ года). Пациенты были обследованы в генетической консультации Воронежского областного консультативно-диагностического центра и направлены на генетическое типирование в Центр молекулярной генетики (Москва). Из них 16 (37 %) пациентов с 1А типом наследования, 11 (25 %) — с 1В типом, 17 (38 %) — с Х-сцепленным. В контрольную группу, сформированную по принципу «случай–контроль», вошли 44 здоровых добровольца (16 мужчин; средний возраст $35,9 \pm 6,8$ года).

Все обследуемые подписали информированное согласие на проведение исследования.

УЗИ выполняли на сканере “Sonoscape Pro” (Китай) в режиме серой шкалы с линейным датчиком в диапазоне частот 9–14 МГц с использованием поперечного и продольного сканирования. Исследовали периферические нервы рук с обеих сторон на разных уровнях по схеме, предложенной ранее [9]: срединный нерв на уровне круглого пронатора MN2 и средней трети плеча MN3, локтевой нерв на уровне локтевого сгибателя запястья UN2 и средней трети плеча UN3 и спинномозговые нервы C5, C6, C7 в составе плечевого сплетения на уровне поперечных отростков позвонков. УЗИ срединного и локтевого нервов на уровне запястья не проводили в связи с возможным изменением ППС вследствие туннельной нейропатии. Протокол был дополнен исследованием седалищного нерва в средней трети бедра, общего ствола малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости и большеберцового нерва в области подколенной ямки с обеих сторон.

В каждой выбранной точке измеряли диаметр нерва от гиперэхогенной границы (адвентициальная обо-

лочка). ППС нерва рассчитывали по общепринятой формуле:

$$S = \pi \times D_1 \times D_2 / 4,$$

где D_1 и D_2 — минимальный и максимальный поперечные размеры нерва.

Для срединного и локтевого нервов оценивали значение интраневральной вариабельности — отношение максимальной и минимальной ППС [9, 10]. Также определяли градиент асимметрии ППС нерва — отношение средних ППС нерва справа и слева. По аналогичному протоколу была обследована контрольная группа.

Для выявления корреляций значений ППС со скоростью распространения возбуждения и амплитудой М-ответа, полученных при стандартном электромиографическом (ЭМГ) исследовании, использовали срединный и большеберцовый нервы. ЭМГ-исследование проводили на электромиографе «Нейро МВП» (Нейрософт, Россия).

Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 10, результаты измерения соответствуют критериям нормального распределения. Оценку достоверности различий между группами проводили методом χ^2 как наиболее подходящим для выборки с малым значением переменных. Для анализа корреляций величин ППС, измеренных на разных участках нерва, с антропометрическими и нейрофизиологическими параметрами рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. В качестве достоверного значения принято $p < 0,05$.

Результаты

Анализ средних значений ППС исследованных нервов на разных уровнях у пациентов с НМСН с аутосомно-доминантным и Х-сцепленным типами наследования и у контрольной группы представлен в табл. 1.

Дисперсия абсолютных значений выборки у пациентов исследуемых групп для всех уровней измерения представлена на рис. 1.

Во всех исследуемых нервах рук и ног у пациентов с аутосомно-доминантным наследованием дисперсия абсолютных значений ППС была больше, чем в контрольной группе, в то время как у пациентов с Х-сцепленным наследованием дисперсия мало отличалась от контроля. Данное наблюдение поставило вопрос о необходимости анализа качественных изменений нервов при НМСН.

Качественные характеристики нерва оценивали визуально при поперечном и продольном сканировании и включали: форму сечения, сохранность дифференцировки на отдельные фасцикулы, экзогенность фасцикулов, контур доступного отрезка нерва. Пример паттернов визуализации срединного нерва на разных уровнях представлен на рис. 2.

У пациентов с НМСН 1А и 1В типов выявлены сходные качественные характеристики изменения

Таблица 1. Средние значения площади поперечного сечения (мм^2) при НМСН и в контрольной группе

Уровень измерения нервов	Пациенты с НМСН			Контрольная группа (n = 44)
	Аутосомно-доминантное наследование		Х-сцепленное наследование	
	1А тип (n = 16)	1В тип (n = 11)	1Х тип (n = 17)	
Срединный нерв				
MN2	20,6 p = 0,01	15,4 p = 0,09	8,8 p = 0,964	7,6
MN3	22,9 p = 0,041	18,6 p = 0,04	12,1 p = 0,5	8,0
Локтевой нерв				
UN2	19,4 p = 0,04	10,5 p = 0,04	7,5 p = 0,4	3,9
UN3	22,7 p = 0,01	17,1 p = 0,02	10,9 p = 0,8	6,4
Спинномозговые нервы				
C5	14,7 p = 0,03	9,1 p = 0,43	11,4 p = 0,08	5,5
C6	21,9 p = 0,05	24,5 p = 0,03	16,5 p = 0,05	8,6
C7	20,1 p = 0,04	19,8 p = 0,03	14,6 p = 0,32	9,7
Седлишный нерв	87,1 p = 0,04	72,7 p = 0,001	37,6 p = 0,42	40,5
Малоберцовый нерв	31,6 p = 0,001	23,1 p = 0,03	12,0 p = 0,94	9,4
Большеберцовый нерв	68,8 p = 0,001	37,8 p = 0,08	27,2 p = 0,8	24,4

Примечание. Значение p получено при сравнении с контрольной группой; $p < 0,05$ расценено как достоверное; здесь, в табл. 2 и на рис. 1, 2: MN2 — уровень круглого пронатора; MN3 — средняя треть плеча; UN2 — локтевой сгибатель запястья; UN3 — средняя треть плеча.

периферических нервов: на предплечье нерв округлой формы с четкой дифференцировкой и равномерным увеличением всех фасцикулов; на плече нерв округлой формы, но при этом отмечается неравномерное увеличение гипоезогенных фасцикулов. При продольном сканировании: на предплечье нерв имеет четкий, ровный внешний контур, сохранную продольную линейную ориентацию фасцикулов; на плече дифференцировка фасцикулов стертая, т.е. различить линейную структуру нерва невозможно. Несмотря на сходство пациентов с НМСН 1А и 1В типов, имеются отчетливые различия видимой структуры нервов: для 1А типа свойственно упорядоченное расположение увеличенных фасцикулов (по типу «ромашки»), для 1В типа — хаотичное расположение четко дифференцируемых фасцикулов. Для НМСН 1Х типа, как и для 1А и 1В, характерно сохранение округлой формы нерва при по-

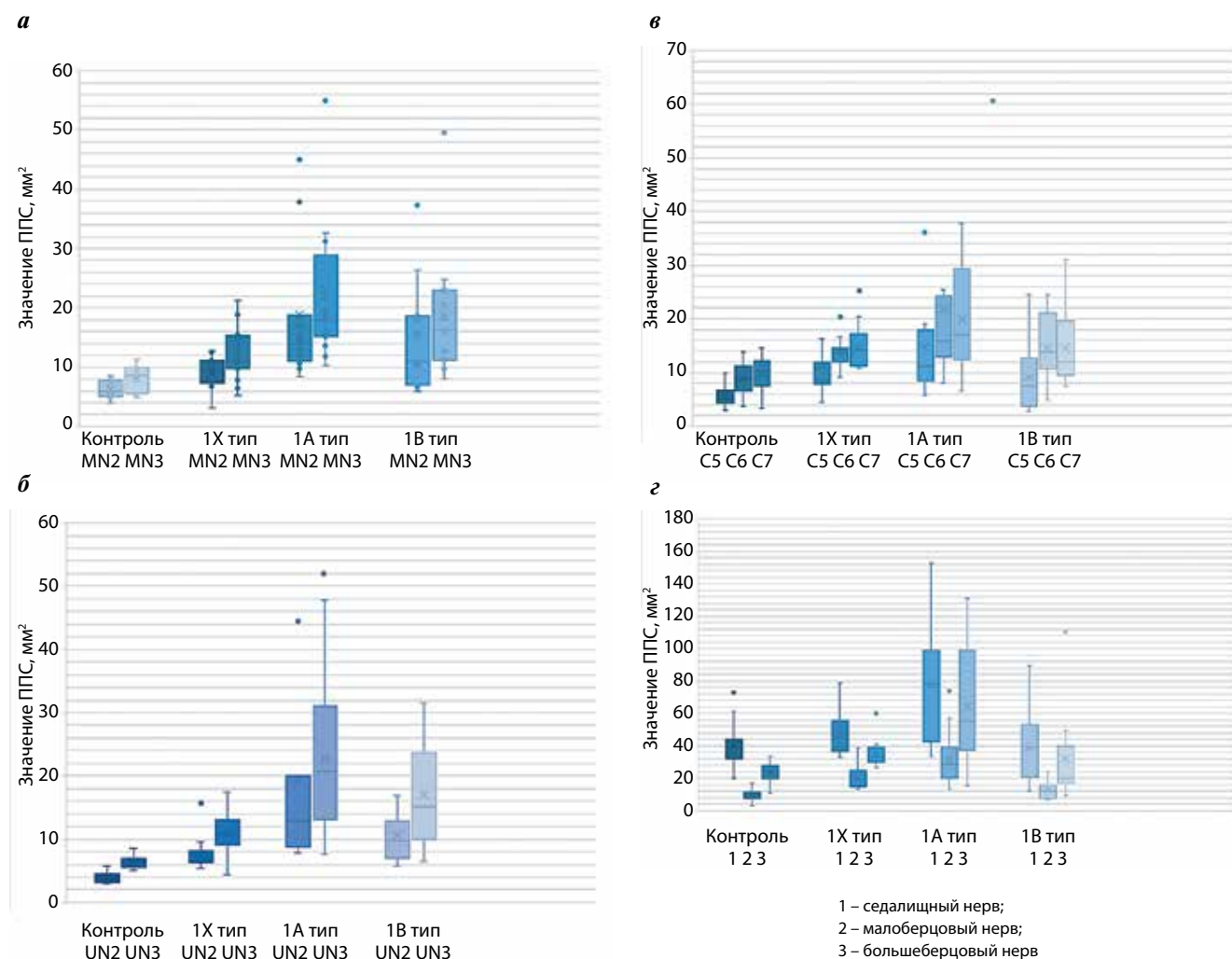


Рис. 1. Дисперсия абсолютных значений ППС у пациентов исследуемых групп: а – срединный нерв; б – локтевой нерв; в – спинномозговые нервы C5, C6, C7; г – нервы ног

перечном сканировании на всем протяжении. На уровне плеча во всех случаях 1X типа выявлено своеобразное изменение структуры нерва – участки с отдельно увеличенными фасцикулами чередуются с участками с нормальной структурой. Изменение по типу «цепочки сосисок» хорошо прослеживается при продольном сканировании – нерв характеризуется чередованием участков сужения / расширения.

При УЗИ спинномозговых нервов C5, C6, C7 при всех рассматриваемых формах НМСН отмечено однотипное увеличение ППС по сравнению с контрольной группой (рис. 3). Визуальный анализ не выявил изменений, позволяющих различить типы НМСН (1А, 1В и 1Х).

Во всех исследованных нервах ног (седалищном, большеберцовом, малоберцовом), также как и в нервах рук, у пациентов с НМСН 1А типа отмечено достоверное увеличение средних значений ППС (см. рис. 1г). У пациентов с НМСН 1В типа достоверно большие значения ППС обнаружены в седалищном

и большеберцовом нервах (см. табл. 1). При 1Х типе не выявлено достоверного увеличения ППС ни в одном из исследованных нервов относительно контрольной группы. При визуальном анализе качественных изменений при поперечном сканировании обнаружено относительно одинаковое увеличение фасцикулов (рис. 4), при этом методическая визуализация нерва только на одном уровне и только его поперечного сечения не позволяют судить о наличии того или иного УЗ-паттерна, обнаруженного при исследовании нервов рук.

При расчете коэффициента Пирсона, независимо от уровня измерения нерва, достоверной корреляции значений ППС с антропометрическими и ЭМГ-показателями не выявлено (табл. 2).

Обсуждение

НМСН представляет собой генетически и фенотипически гетерогенную группу наследственных полинейропатий, характеризующуюся медленным прогрес-

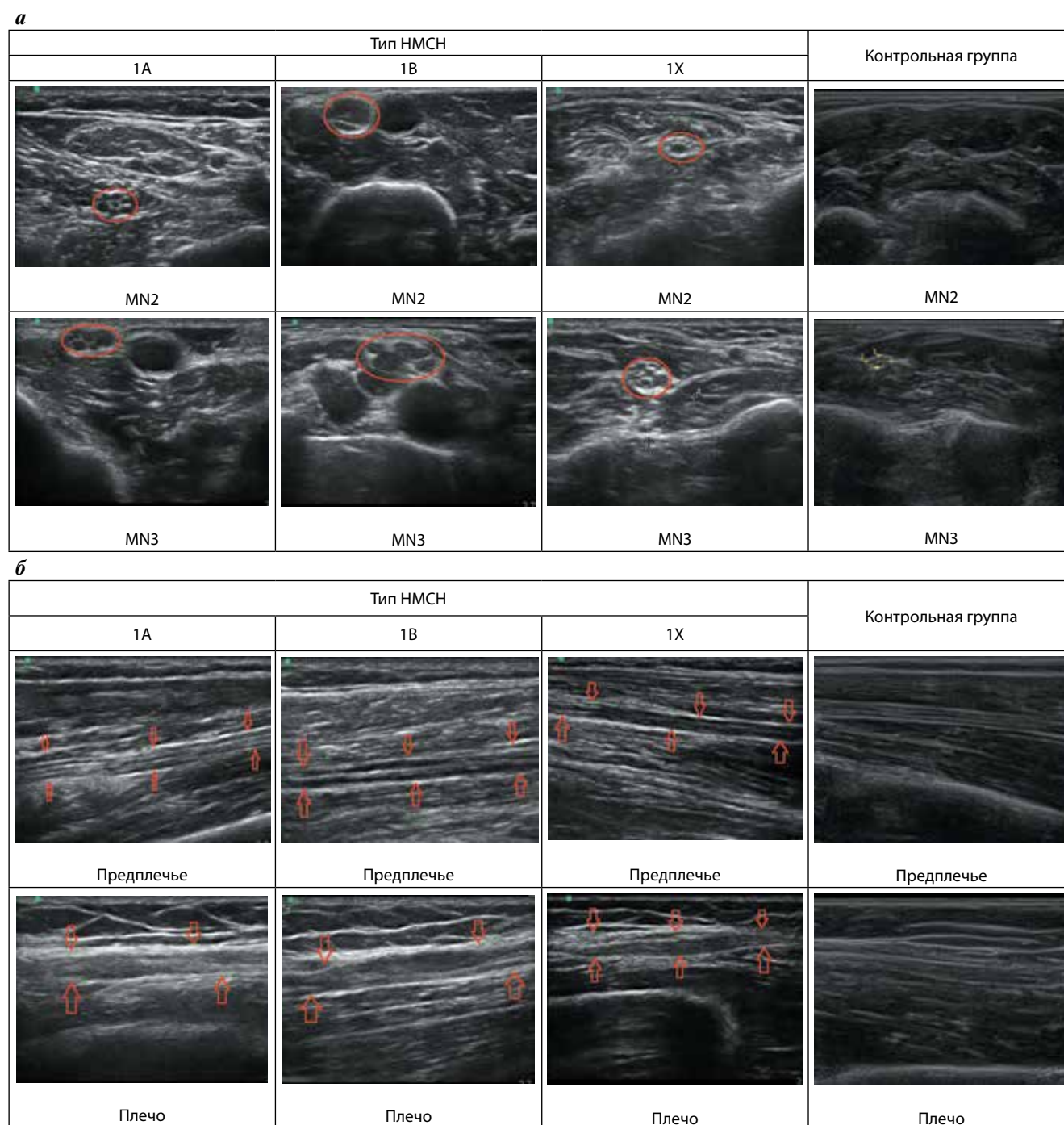


Рис. 2. Ультразвуковые паттерны срединного нерва на выбранных уровнях у пациентов с НМСН по сравнению с контрольной группой: а — поперечное сканирование; б — продольное сканирование

сированием моторного и сенсорного дефицита. Неоднородность и многообразие фенотипических форм, при которых в разной степени вовлекаются аксон и миелиновая оболочка периферических нервов, часто приводят к отсроченному определению генетической причины заболевания. При болезнях периферических нервов ЭМГ-исследование по-прежнему остается основным и самым доступным методом оцен-

ки функционального состояния нервов. Его недостатком является отсутствие непосредственной информации о лежащих в их основе структурных изменениях. Обсуждаемые в литературе корреляции носят условный характер [2].

Сравнительный анализ нервов УЗ-методом у пациентов с НМСН 1А, 1В и 1Х типов и в контрольной группе выявил увеличение ППС во всех случаях, при-



Рис. 3. Ультразвуковая картина спинномозговых нервов C5, C6, C7 в составе плечевого сплетения на уровне межпозвоночного промежутка

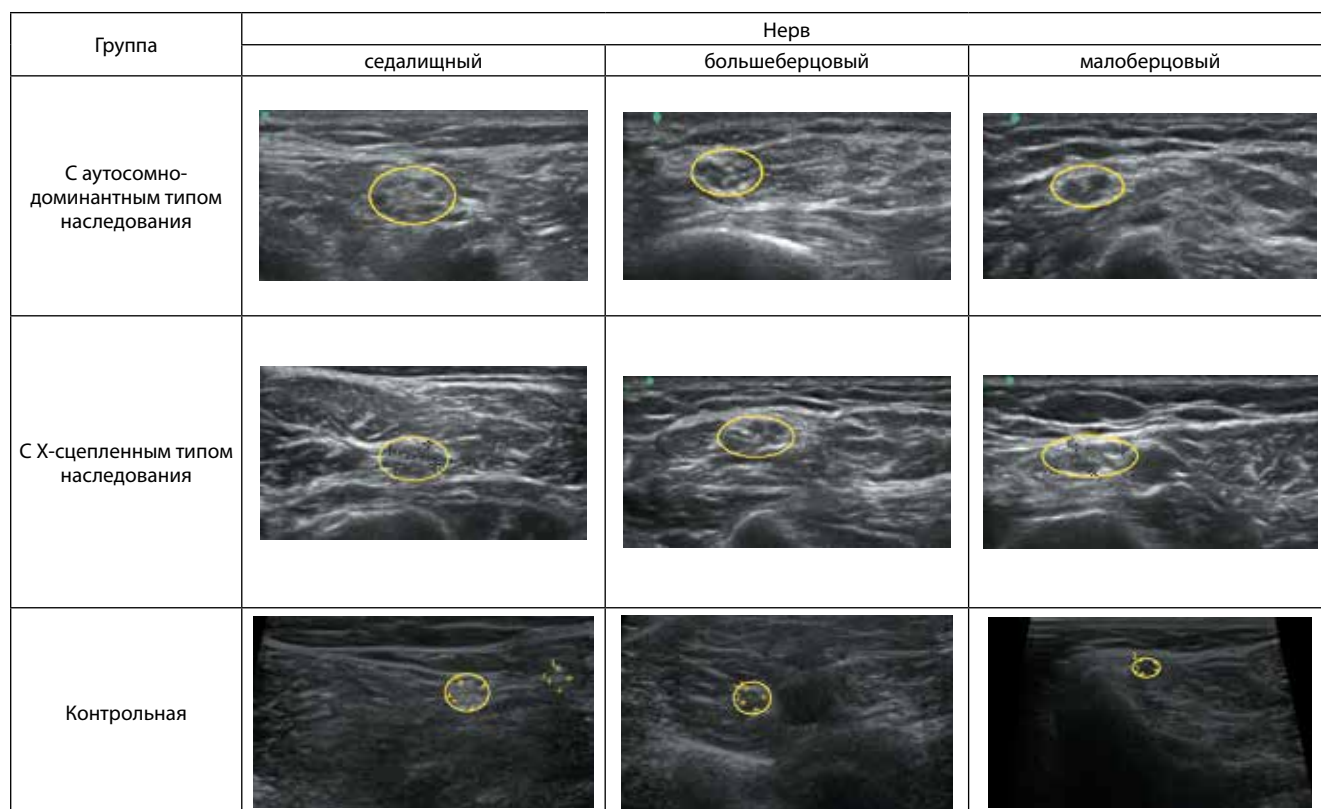


Рис. 4. Пример увеличения площади поперечного сечения и изменения фасцикулов при поперечном ультразвуковом сканировании нервов ног

чем максимальные значения отмечены у единичных пациентов с 1А типом, как это было показано ранее [2]. По данным литературы, увеличение ППС периферических нервов было достоверно больше у больных НМСН 1А типа (как у взрослых, так и у детей) по сравнению со здоровыми лицами [2–4]. У пациентов с НМСН 1В типа по сравнению с контрольной группой обнаружено увеличение ППС срединного и локтевого нервов [11]. По результатам УЗИ периферических нервов у больных НМСН с мутациями в гене *MPZ* или *NEFL* не было обнаружено достоверных сонографических различий [2]. В цитируемом исследовании проанализированы данные всего 2 пациентов, что недостаточно для достоверных выводов.

Степень увеличения ППС при наследственной нейропатии не отличалась от значений ППС при диз-

иммунных полинейропатиях [12, 13]. Попытка в нашем исследовании дифференцировать пациентов с НМСН 1А и 1В типов по степени увеличения ППС с учетом уровня измерения нерва также не выявила достоверных различий. У пациентов с НМСН 1Х типа, как и в контрольной группе, увеличения ППС срединного и локтевого нервов на предплечье не обнаружено, однако оно выявлено при НМСН 1Х типа на уровне плеча. Вышеперечисленное позволяет использовать ППС не в качестве дифференциально-диагностического параметра при НМСН 1-го типа, а лишь в качестве неспецифического показателя, подтверждающего наличие патологии.

Качественный анализ УЗ-структуры нерва позволил выявить характерные изменения размеров и расположения фасцикулов у пациентов с ауто-

Таблица 2. Корреляция площади поперечного сечения спинномозговых, срединного и локтевого нервов на разных уровнях с антропометрическими характеристиками и электромиографическими показателями

Параметр	Значение коэффициента корреляции						
	MN2	MN3	UN2	UN3	C5	C6	C7
Возраст	−0,0923	−0,1841	−0,392	0,1123	0,2145	0,2608	0,1070
Рост	0,3862	0,2459	0,0356	0,0385	0,1225	0,0998	−0,0575
Масса тела	0,0075	−0,0036	0,0047	−0,0056	0,0523	0,0477	0,0042
ИМТ	0,2866	0,2596	0,0477	0,0789	0,1236	0,2575	0,0065
CPB <i>n. tibialis</i>	−0,3368	−0,3965	−0,295	−0,3321	−0,365	−0,424	−0,1856
CPB <i>n. medianus</i>	−0,3885	−0,4563	−0,398	−0,4023	−0,233	−0,310	−0,3358
Амплитуда М-ответа <i>AHL</i>	−0,2368	−0,3547	−0,234	−0,2347	−0,357	−0,355	−0,1688
Амплитуда М-ответа <i>APB</i>	−0,2336	−0,4003	−0,325	−0,3002	−0,278	−0,400	−0,2114

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; CPB — скорость распространения возбуждения; AHL — *m. abductor hallucis longus*; APB — *m. abductor pollicis brevis*.

сомно-доминантной формой НМСН 1-го типа. При НМСН 1Х типа характерное увеличение размеров отдельных фасцикулов отмечено только в проксимальных сегментах срединного и локтевого нервов.

Y. Noto и соавт. в своем исследовании спинномозговых нервов оценивали ППС при НМСН только для C6 и обнаружили ее увеличение относительно нормы [2]. Проведенный нами расширенный анализ спинномозговых нервов C5, C6, C7 выявил определенные закономерности УЗ-изменений при рассматриваемых типах НМСН. У пациентов с 1А типом ППС увеличена во всех 3 спинномозговых нервах, с 1В типом — только в C6 и C7, а увеличение ППС в C5 относительно контрольной группы было недостоверным. У больных НМСН 1Х типа ППС достоверно увеличивалась лишь в спинномозговом нерве C6. Достоверных различий в величине ППС между различными типами НМСН не выявлено.

Таким образом, визуализационная картина спинномозговых нервов при НМСН отличается от контрольной группы. Отсутствие увеличения ППС нервов на уровне спинномозговых нервов ставит под сомнение предполагаемый диагноз НМСН.

УЗИ нервов ног имеет свои методические особенности вследствие доступности их визуализации лишь на определенных анатомических участках, что приводит к ограничениям при сонографическом анализе и снижает информативность получаемых результатов. Это объясняет малочисленность описаний УЗ-изменений нервов ног в литературе [8]. Полученные нами результаты отражают общую тенденцию увеличения ППС в нервах ног, совпадающую с данными других исследований [8]. Малая протяженность доступного для анализа участка нерва

не позволяет с уверенностью судить о наличии того или иного характерного УЗ-паттерна и снижает информативность тестирования нервов ног. Указанные особенности позволяют включать в протокол УЗИ при НМСН исключительно нервы рук и спинномозговые нервы.

Зависимость степени увеличения ППС периферических нервов у пациентов с НМСН 1А типа от возраста и антропометрических данных показана у детей относительно контрольной группы [3], но у взрослых больных достоверной корреляции ППС периферических нервов с массой тела и ростом обследуемого не выявлено [2]. В нашем исследовании, как и по данным литературы для НМСН 1А типа [2], не обнаружено достоверной корреляции изменений ППС с данными ЭМГ-исследования и антропометрическими параметрами.

Заключение

Проведенный анализ ППС нервов рук и ног, а также спинномозговых нервов не выявил достоверных различий, позволяющих дифференцировать НМСН 1-го типа с аутосомно-доминантным и Х-сцепленным типами наследования. Основные различия касаются выделенных сонографических паттернов качественных изменений нервов при поперечном и продольном сканировании. Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных дифференциально-диагностических характеристик НМСН 1-го типа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, равном участии в проведении исследования, обработке материала и написании статьи. Работа была выполнена при некоммерческой поддержке Учебного центра по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Noto Y. Nerve ultrasound is useful for the diagnosis of neuromuscular diseases. *Rinsho Shinkeigaku* 2013;23(11):1215–6. PMID: 24291934.
2. Noto Y., Shiga K., Tsuji Y. et al. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot–Marie–Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(4):378–84. PMID: 25091364.
3. Yiu E.M., Brockley C.R., Lee K.J. et al. Peripheral nerve ultrasound in pediatric Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Neurology* 2015;84(6):569–74. PMID: 25576636.
4. Martinoli C., Schenone A., Bianchi S. et al. Sonography of the median nerve in Charcot–Marie–Tooth disease. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(6):1553–6. PMID: 12034637.
5. Schreiber S., Oldag A., Kornblum C. et al. Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HNPP. *Muscle Nerve* 2013;47(3):385–95. DOI: 10.1002/mus.23681. PMID: 23381770.
6. Goedee S.H., Brekelmans G.J., van den Berg L.H. et al. Distinctive patterns of sonographic nerve enlargement in Charcot–Marie–Tooth type 1A and hereditary neuropathy with pressure palsies. *Clin Neurophysiol* 2015;126(7):1413–20. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.08.026. PMID: 25454274.
7. Noto Y. Ultrasound diagnosis of Charcot–Marie–Tooth disease. *Brain Nerve* 2014;66(3):237–46. PMID: 24607948.
8. Grimm A., Rasenack M., Athanasopoulou I.M. et al. The modified ultrasound pattern sum score mUPSS as additional diagnostic tool for genetically distinct hereditary neuropathies. *Neurol* 2016;263(2):221–30. PMID: 26559821.
9. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):63–73. [Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. Ultrasound imaging of peripheral nerves in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1):63–73. (In Russ.)].
10. Gruber H., Kovacs P. Sonographic anatomy of the peripheral nervous system. In book: *High-resolution sonography of the peripheral nervous system*. Eds. by: S. Peer, G. Bodner. Berlin: Springer, 2003. Pp. 13–36.
11. Cartwright M.S., Brown M.E., Eulitt P. et al. Diagnostic nerve ultrasound in Charcot–Marie–Tooth disease type 1B. *Muscle Nerve* 2009;40(1):98–102. DOI: 10.1002/mus. PMID: 19533637.
12. Zaidman C.M., Harms M.B., Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *Neurol* 2013;260(12):3115–21. DOI: 10.1007/s00415-013-7123-8. PMID: 24101129.
13. Sugimoto T., Ochi K., Hosomi N., Matsumoto M. Ultrasonographic diagnosis of inflammatory neuropathies. *Brain Nerve* 2014;66(3):223–8. PMID: 24607946.

Клинический опыт ведения кризов у больных миастениями в Амурской области

Д.Ю. Конькова^{1,2}, В.Н. Карнаух¹, А.П. Дулеба²

¹ГОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; Россия, 675000, Амурская область, Благовещенск, ул. Горького, 95;

²ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»; Россия, 675000, Амурская область, Благовещенск, ул. Воронкова, 26

Контакты: Дарья Юрьевна Конькова fortunka2009@mail.ru

Введение. Ведение кризовых состояний у больных миастениями является одной из насущных проблем клинической неврологии.

Цель работы — уточнение сроков развития кризов от дебюта заболевания, соотношения полов, возрастного распределения, особенностей эволюции симптоматики и провоцирующих факторов в рамках исследования эффективности алгоритма ведения криза.

Материалы и методы. Были проанализированы истории болезней 52 пациентов с миастенией (33 женщины и 19 мужчин) в период с 2000 по 2013 г.

Результаты. Доля кризового течения составила 25 %, что относительно ниже, чем по данным других исследований. Соотношение мужчин и женщин 1,2:1,0. В 70 % случаев кризовые состояния возникали в первые 2 года заболевания: у 6 (46,2 %) больных в возрасте 22–35 лет, у 5 (38,5 %) — 36–60 лет. Все больные с кризовым течением имели генерализованную форму миастении, у 3 пациентов преобладал краниобульбарный паттерн распределения мышечной слабости. У 46,2 % больных с кризовым течением выявлены изменения вилочковой железы (тимомы/гиперплазия). Чаще всего кризовые состояния развивались на фоне острых инфекционных заболеваний (36,9 %), стрессовых ситуаций (26,3 %), а также вследствие нарушения режима приема антихолинэстеразных препаратов (15,8 %). В 5,2 % случаев криз развился после родов. У 15,8 % пациентов выявить провоцирующий фактор развития криза не представлялось возможным.

Заключение. Профилактические мероприятия по предотвращению миастенических кризов у больных с генерализованной формой и недостаточной реакцией на антихолинэстеразные препараты должны проводиться с особенной тщательностью в первые 2 года заболевания и включать разъяснительную работу с пациентами по режиму дозирования препаратов и избеганию провоцирующих факторов, своевременное оперативное лечение при соответствующих изменениях вилочковой железы.

Ключевые слова: миастения, миастенический криз, холинэргический криз, провоцирующий фактор, генерализованная форма миастении, антихолинэстеразный препарат

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-35-40

Clinical experience of myasthenic crisis management in Amur region

D. Yu. Kon'kova^{1,2}, V. N. Karnaukh¹, A. P. Duleba¹

¹Amur State Medical Academy, Federal Agency for Healthcare and Social Development;
95 Gor'kogo St., Blagoveshchensk, Amur Region, 675000, Russia;

²Amur Regional Clinical Hospital; 26 Voronkova St., Blagoveshchensk, Amur Region, 675000, Russia

Background. Management of the myasthenic crisis remains one of the issues in clinical neurology.

Objective. Analysis of the timeframes of the myasthenic exacerbation since the disease onset, sex distribution, age predominance, specific clinical features, precipitating factors in order to investigate the efficacy of the management algorithm of the myasthenic crisis.

Materials and methods. Medical histories of 33 female and 19 male patients with myasthenia for the period of 2000 to 2003 were analyzed.

Results. In comparison with the literature data the number of myasthenic crisis in myasthenic patients was lower and did not exceed 25 %. Sex distribution 1,2 (male): 1 (female). In 70 % worsening of myasthenia appeared in the first two years of the disease: in 6 patients (46.2 %) at the age of 22–35 y. o.; in 5 patients (38.5 %) — at the age of 36–60 y. o. All patients suffered from generalized myasthenia, in three of them ocular and bulbar muscle weakness predominated. In 46.2 % of patients with crisis, thymus abnormalities were present (thymoma/hyperplasia). The most common precipitating factors were: infection (36.9 %), stress (26.3 %), misuse of the anticholinesterase drugs (15.8 %). In 5.2 % the worsening of myasthenia followed the delivery. The crisis triggering factor was not identified in 15.8 % of cases.

Conclusion. In order to prevent the exacerbation of myasthenia, generalized forms of myasthenia with poor response to anticholinesterase drugs require special attention towards patients in their first two years of the disease, including patient's educational program on appropriate mode of drug administration and avoiding initiating factors, as well as thymectomy.

Key words: myasthenia, myasthenic crisis, cholinergic crisis, precipitating factors, generalized form of myasthenia, anticholinesterase drug

Введение

Актуальной проблемой клинической неврологии является ведение кризовых состояний у больных миастениями. Под кризом подразумевают угрожающее для жизни состояние, характеризующееся нарушением дыхания и глотания до степени, когда невозможна компенсация без проведения комплекса мероприятий интенсивной терапии и реанимации [1–6].

Цель исследования — изучить частоту кризов, причины кризового течения, провоцирующие факторы кризов у больных миастениями в Амурской области; на примере частного случая криза исследовать эволюцию клинической картины по мере ухудшения состояния, эффективность использования алгоритма ведения криза.

Материалы и методы

В период с 2000 по 2013 г. были проанализированы амбулаторные карты и истории болезней 52 пациентов с миастенией, проживающих на территории Амурской области: 33 (63,5 %) женщин и 19 (36,5 %) мужчин. Из них у 13 (25 %) больных (6 (46,2 %) женщин и 7 (53,8 %) мужчин) наблюдалось тяжелое кризовое течение. Определены сроки развития кризов от начала заболевания, соотношение полов, преобладающий возраст, особенности клинического паттерна и провоцирующие факторы.

Результаты и обсуждение

Согласно данным литературы кризовые течения наблюдаются у 30–40 % больных миастениями и чаще встречаются у женщин [5, 7–11]. Практически равное соотношение полов в нашем исследовании с некоторым преобладанием мужчин, вероятно, связано с небольшим числом наблюдений. Следует отметить, что соотношение женщин и мужчин в возрасте до 50 лет с развитием криза оказалось несколько сдвинутым в сторону преобладания женщин и составило 1,2:1,0, тогда как в возрасте старше 50 лет кризы зафиксированы только у 2 мужчин. Наличие кризов у женщин в возрасте старше 50 лет не наблюдали. Чаще кризы развиваются в первые 2 года заболевания [3, 6, 9, 12–14]. В нашем исследовании кризовые состояния в 70 % случаев возникали в течение данного срока, причем у 2 больных миастенический криз отмечен как первое проявление болезни.

Кризы чаще были зарегистрированы у лиц молодого возраста: у 6 (46,2 %) больных 22–35 лет и у 5 (38,5 %) пациентов 36–60 лет (табл. 1).

Ряд исследователей отмечают, что миастенические кризы чаще развиваются у женщин до 40 лет и у мужчин старше 50 лет [1, 2, 5, 6, 9, 13, 15, 16].

У всех пациентов с тяжелым кризовым течением наблюдалась генерализованная форма миастении, причем у 3 явно преобладал краниобульбарный паттерн распределения мышечной слабости. У этих боль-

Таблица 1. Распределение пациентов с кризовым течением по возрасту

Возраст, лет	Число пациентов	
	n	%
18	1	7,65
22–35	6	46,15
36–60	5	38,45
61–74	1	7,65

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от наличия изменений тимуса

Изменение тимуса	Число пациентов, n (%)	
	без кризового течения в анамнезе	с кризовым течением
Патологии не выявлено по данным нейровизуализации и гистологического анализа (в случае тимэктомии)	17 (22,7)	7 (53,8)
Гиперплазия	12 (16,0)	2 (15,4)
Тимомы	9 (12,0)	3 (23,1)
Злокачественное новообразование	1 (1,3)	1 (7,7)
Неоднородность тимуса (по данным компьютерной томографии)	1 (1,3)	—
Данных нет	35 (46,7)	—

ных отмечен злокачественный тип течения заболевания с повторными кризами и особенно плохой компенсацией на фоне проводимой терапии, что согласуется с данными литературы [3, 6].

Почти у половины больных (46,2 %) с кризовым течением миастении были выявлены изменения вилочковой железы (тимомы или гиперплазия) (табл. 2), тогда как у остальных доля тимом и гиперплазий составила 29,3 % ($n = 22$), что совпадает с данными литературы [1, 2].

Причинами развития миастенического криза в 30–70 % случаев являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей, в 5–17 % — оперативные вмешательства (в первую очередь тимэктомия), а также лекарственные воздействия, в 4–7 % — беременность и роды, в 1,8–10,0 % — стрессы [1, 2, 4, 6, 9, 13, 14, 16–20]. Н.И. Щербакова и соавт. указывают, что больше половины кризов спровоцированы неправильным ведением пациентов [6].

В 7 из 13 анализируемых случаев зарегистрировано по 2–4 миастенических криза, а у остальных пациентов криз за выбранный период времени развивался однократно. В 7 случаях кризовые состояния возникали на фоне острых инфекционных заболеваний, в 3 —

вследствие нарушения режима приема антихолинэстеразных препаратов (АХЭП), в 1 — после родов, в 5 — на фоне стресса. В 3 случаях не удалось выявить провоцирующий фактор развития криза.

Клиническое наблюдение

Пациент Ю., 43 лет, с диагнозом: миастения, генерализованная форма, тяжелое кризовое течение. По Международной шкале оценки тяжести миастении MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) степень тяжести V. Неполная компенсация на фоне АХЭП и глюкокортикоидных препаратов. Состояние после тимэктомии от 25.03.2008.

Из анамнеза: в 2003 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции появились двоение предметов, слабость мимической мускулатуры и в конечностях, нарушения глотания и жевания, осиплость голоса, одышка. Больной находился на стационарном лечении в неврологическом отделении Амурской областной клинической больницы. По данным электронейромиографии: нарушения нервно-мышечной передачи, характерные для миастении, прозериновая проба положительная. Согласно клиническим, электрофизиологическим, фармакологическим критериям диагностики установлен диагноз миастении. Клиническая картина миастенического криза наблюдалась 03.09.2003, 11.04.2007, 30.10.2007, 22.06.2008, 06.05.2013, 05.02.2014 и 25.06.2014. В большинстве случаев провоцирующими факторами были переохлаждение и инфекционные заболевания (острая респираторная вирусная инфекция, обострения хронического тонзиллита и бронхолегочной патологии). В 2 случаях криз развился на фоне нарушения режима приема преднизолона. Обращают внимание отсутствие преемственности в ведении пациента в центральной районной больнице, а также самостоятельное принятие больным решения о коррекции доз или отмены препаратов патогенетической терапии. Вне обострения наблюдалась полная компенсация в периоды: с декабря 2003 г. по апрель 2007 г. на фоне отмены препаратов, с мая 2007 г. по октябрь 2007 г. на фоне приема калимина (120 мг/сут) и преднизолона (20 мг через день), с декабря 2007 г. по июль 2008 г. на фоне приема калимина (150 мг/сут) и преднизолона (80 мг через день), с августа 2008 г. по май 2013 г. на фоне приема калимина (150 мг/сут) и преднизолона (30 мг через день), с июля 2013 г. по февраль 2014 г. на фоне приема калимина (180 мг/сут) и преднизолона (30 мг через день), с апреля 2014 г. по июль 2014 г. на фоне приема калимина (180 мг/сут) и преднизолона (100 мг через день) (табл. 3.).

После предварительной иммуносупрессивной подготовки (преднизолон в таблетированной форме 80 мг через день) и коллегиального обсуждения в отделении торакальной хирургии Амурской областной клинической больницы 25.03.2008 была выполнена тимэктомия. Больной выписан в удовлетворительном состоянии с полной компенсацией на фоне приема преднизолона. Спустя 1 мес постепенно пациент снижал дозу препарата. В ию-

не 2008 г. прекратил прием преднизолона, принимал только калимин по 30 мг 3 раза в день. Компенсация состояния наблюдалась до 22.06.2008, когда больной был госпитализирован с клинической картиной смешанного криза.

В связи с отсутствием эффекта патогенетической терапии кортикостероидами и недостаточной компенсацией синаптического дефекта на прием АХЭП в мае 2013 г. дополнительно назначен азатиоприн по 150 мг/сутки, а доза преднизолона увеличена до 100 мг/сутки. Спустя 1 мес отмечалась медикаментозная компенсация. Начато постепенное снижение дозы преднизолона. Однако пациент нарушил режим приема препарата, самостоятельно бесконтрольно снижал его дозу, принимал преднизолон по 5 мг 3 раза в день ежедневно, и в феврале 2014 г. был госпитализирован с миастеническим кризом. Криз был купирован, проведена коррекция патогенетической терапии, увеличена доза преднизолона до 100 мг/сут (1 мг/кг), доза азатиоприна оставлена прежней, пациент выписан в удовлетворительном состоянии (по неврологическому статусу сохранялся легкий тетрапарез). 16.06.2014 отмечено постепенное ухудшение состояния на фоне переохлаждения, когда появились кашель с мокротой, одышка, повышение температуры тела. Появились слабость в конечностях, нарушение глотания, жевания, речи и мимики.

23.06.2014 больной обратился в приемно-диагностическое отделение Амурской областной клинической больницы, был госпитализирован.

Неврологический статус при поступлении: умеренный парез лицевой мускулатуры с 2 сторон, бульбарный синдром в виде умеренно выраженных дисфагии и дизартрии, умеренно выраженный парез жевательной мускулатуры, симметричное снижение силы в *m. deltoideus* до 2–3 баллов, *m. triceps* до 3 баллов, *m. iliopsoas* до 3 баллов, мышц разгибателей шеи до 4 баллов. Наблюдались умеренные дыхательные нарушения, обусловленные обострением миастении и хронической обструктивной болезни легких. По данным спирографии: признаки нарушения вентиляционной функции легких по смешанному типу.

25.06.2014 в 9.30 развилась острая дыхательная недостаточность. При осмотре: диффузный цианоз кожного покрова, пульс 78 уд/мин, артериальное давление 130 × 80 мм рт. ст. Начаты реанимационные мероприятия — интубация трахеи, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), медикаментозная терапия. Пациент переведен в блок интенсивной терапии. Отменены АХЭП в целях предупреждения холинергического компонента. Неврологический статус: со стороны мимической, скелетной и глазодвигательной мускулатуры — без отрицательной динамики.

26.06.2014 ИВЛ, тетрапарез до 1 балла в проксимальных отделах. В качестве базисной иммуносупрессивной терапии с 30.06.2014 увеличена доза преднизолона

Таблица 3. Сравнительная характеристика кризов пациента Ю.

Дата криза	Провоцирующий фактор	Лечение перед кризом	ИВЛ и ЗП	Патогенетическая терапия	Длительность проведения интенсивной терапии в условиях реанимации, сут	Динамика на фоне лечения
03.09.2003	ОРВИ	Впервые выявленная миастения, не лечился	3 сут	Отмена АХЭП; иммуноглобулин человеческий 50 мл кратностью 10 (в дозе 25 г на курс, преднизолон 60 мг/сут ежедневно (1 мг/кг))	4	На фоне приема преднизолона медикаментозная компенсация состояния на 7-е сутки
11.04.2007	Обострение тонзиллита	После выписки (26.09.2003) снижена доза преднизолона до 30 мг через день. В декабре 2003 г. в связи с отсутствием симптомов самостоятельно отменил преднизолон и калимин. 05.04.2007 из-за ухудшения состояния, появления осиплости голоса, нарушения глотания возобновил прием калимина (360 мг/сут)	ИВЛ 3 сут, ВВЛ 10 сут, ЗП 13 сут	Отмена АХЭП, раствор преднизолона 1000 мг в/в капельно кратностью 5 с переводом на таблетированную форму 120 мг/сут (1 мг/кг), иммуноглобулин человеческий 50 мл кратностью 10 (25 г на курс). Плазмаферез кратностью 3 в объеме 850 мл	13	Переведен на ВВЛ на 3-и сутки. 22.04.07 (12-е сутки) — прозериновая проба положительная, выполнена экстубация спустя сутки. Питание самостоятельное, сохранился умеренно выраженный тетрапарез до 3 баллов в проксимальных отделах
30.10.2007	Обострение тонзиллита	Медикаментозная компенсация с мая 2007 г. Постепенное снижение доз преднизолона. В октябре 2007 г. доза преднизолона составила 20 мг через день, калимина — 2 таблетки в сутки в 3 приема	ИВЛ 2 сут, ВВЛ 11 сут, ЗП 11 сут	Отмена АХЭП, иммуноглобулин человеческий 50 мл кратностью 5 (12,5 г на курс), пульс-терапия, преднизолон 1000 мг в/в капельно кратностью 5 с переводом на таблетированную форму 100 мг/сут (1 мг/кг)	16	Переведен на ВВЛ на 3-и сутки. 11.11.07 — прозериновая проба положительная, выполнена экстубация спустя сутки (на 13-е сутки), регрессировали бульбарный синдром, сохранился тетрапарез до 4 баллов в проксимальных отделах
22.06.2008	Переохлаждение, обострение БЛП	Медикаментозная компенсация с июня 2007 г. Постепенное снижение дозы преднизолона. На 21.02.2008: доза преднизолона 80 мг через день, калимина — 2,5 таблетки в сутки, наблюдалась медикаментозная компенсация. 25.03.2008 выполнена тимэктомия. С апреля 2008 г. — снижение дозы преднизолона по 10 мг ежедневно до 40 мг через день, далее — по 5 мг/нед. Должен был явиться на прием в период на фоне лечения при дозе 20 мг через день, но продолжил снижение самостоятельно до отмены. 11.06.2008 прекратил прием преднизолона	ЗП и ВВЛ 4 сут	Отмена АХЭП, пульс-терапия преднизолоном 1000 мг в/в капельно кратностью 5 с переводом на таблетированную форму 100 мг/сут (1 мг/кг), иммуноглобулин человеческий 50 мл кратностью 5 (12,5 г на курс). Плазмаферез кратностью 2 в объеме 1100 мл	4	27.06.2008 — прозериновая проба положительная, выполнена экстубация спустя сутки, пациент переведен на пероральное введение калимина. Регрессировал бульбарный синдром, сохранился тетрапарез до 3 баллов в проксимальных отделах, умеренно выраженный прозопарез
06.05.2013	ОРВИ	Выписан 17.07.2008 при дозе преднизолона 100 мг/40 мг с постепенным снижением по схеме до 30 мг через день. Доза калимина — 2,5 таблетки в сутки	ВВЛ и ЗП 8 сут	Отмена АХЭП, каскадная плазмафильтрация кратностью 3, иммуноглобулин человеческий 50 мл кратностью 10 (25 г на курс), преднизолон в таблетированной форме 100 мг/сут (1 мг/кг), азатиоприн 150 мг/сут в 3 приема	8	12.05.2013 — прозериновая проба положительная, выполнена экстубация спустя сутки. Регрессировал бульбарный синдром, сохранился тетрапарез до 3 баллов в проксимальных отделах

Окончание таблицы 3.

Дата криза	Провоцирующий фактор	Лечение перед кризом	ИВЛ и ЗП	Патогенетическая терапия	Длительность проведения интенсивной терапии в условиях реанимации, сут	Динамика на фоне лечения
05.02.2014	Дополнительных факторов не отмечал	Последний визит к неврологу летом 2013 г. Затем самостоятельно снижал дозу преднизолона. С января 2014 г. стал принимать преднизолон 5 мг 3 раза в день, калимин 3 сут	ВВЛ, ЗП 5 сут	Отмена АХЭП, каскадная плазмафильтрация кратностью 5, иммуноглобулин человеческий 50 мл кратностью 10 (25 г на курс), преднизолон в таблетированной форме 100 мг/сут (1 мг/кг), азатиоприн 150 мг/сут в 3 приема	9	12.02.2014 — прозеринавая проба положительная, выполнена экстубация спустя сутки. Регрессировал бульбарный синдром, сохранялся тетрапарез до 3 баллов в проксимальных отделах
25.06.2014	Переохлаждение, обострение БЛП	Спустя 1 мес после выписки, с апреля 2014 г. — постепенное снижение дозы преднизолона до 100 мг через день в течение июня 2014 г.	ИВЛ 9 сут, ВВЛ 1 сут, ЗП 10 сут	Отмена АХЭП, преднизолон в таблетированной форме 100 мг/сут (1 мг/кг), азатиоприн 150 мг/сут в 3 приема, каскадная плазмафильтрация кратностью 3	11	03.07.2014 — прозеринавая проба положительная, переведен на ВВЛ. 04.07.2014 выполнена экстубация. Сохранялся выраженный тетрапарез до 2 баллов в проксимальных отделах ног при легкой слабости мимической мускулатуры, легком бульбарном синдроме без нарушений глотания

Примечание. АХЭП — антихолинэстеразные препараты; БЛП — бронхолегочная патология; в/в — внутривенно; ВВЛ — вспомогательная вентиляция легких; ЗП — зондовое питание; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

до 100 мг ежедневно (1 мг/кг). В качестве интенсивной иммуномодулирующей терапии короткого действия выполнена каскадная плазмафильтрация. После первого сеанса каскадной плазмафильтрации (30.06.2014) сохранялся тетрапарез до 1 балла в проксимальных отделах и умеренный прозопарез. 02.07.2014 проведен 2-й сеанс каскадной плазмафильтрации. 03.07.2014 — прозеринавая проба положительная. Самостоятельное дыхание возобновилось в течение 5 ч, пациент был переведен на вспомогательную вентиляцию легких. Спустя сутки парентерального введения прозерина больному выполнена экстубация, возобновлен пероральный прием АХЭП — калимин 180 мг/сут.

04.07.2014 в неврологическом статусе положительная динамика, диссоциация между степенью выраженности слабости краниобульбарной мускулатуры и мышц конечностей. Сохранялся выраженный тетрапарез до 2 баллов в проксимальных отделах ног при легкой слабости мимической мускулатуры, легком бульбарном синдроме без нарушений глотания. За период динамического наблюдения до 07.07.2014 неврологический дефицит находился на том же уровне. 08.07.2014 проведен 3-й сеанс каскадной плазмафильтрации. Наблюдалось постепенное улучшение в виде регресса бульбарного синдрома, слабости жевательной мускулатуры, слабости мышц шеи. Сохранялся умеренно

выраженный тетрапарез и легкий парез мимической мускулатуры.

Заключение

Процент кризового течения в наших наблюдениях несколько ниже, чем по данным других исследований. В плане профилактики кризов наибольшее внимание следует уделять больным в первые 2 года заболевания при генерализованной форме с плохим ответом на введение АХЭП. Необходимо своевременно решать вопросы об оперативном лечении при изменениях вилочковой железы, проводить разъяснительную работу с пациентами относительно режима приема препаратов и провоцирующих факторов.

Провоцирующими факторами дебюта миастении и большинства тяжелых обострений в виде кризов были переохлаждение и инфекционные заболевания.

Наше наблюдение является клиническим примером тяжелого кризового течения миастении. Стоит отметить полную компенсацию состояния пациента вне обострения в период с марта 2003 г. по апрель 2013 г. Следует обратить внимание на то, что каждое ухудшение течения миастении приводило к развитию миастенического криза, что свидетельствует о тяжести течения аутоиммунного заболевания в рассматриваемом случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 221 с. [Kuzin M.I., Gekht B.M. Myasthenia. Moscow: Meditsina, 1996. 221 p. (In Russ.)].
2. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. М., 2008. 111 с. [Sepp E.K., Lantsova V.B. Myasthenia. Moscow, 2008. 111 p. (In Russ.)].
3. Щербакова Н.И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 31 с. [Shcherbakova N.I. Pathogenic justifications of the strategy and tactics of myasthenia treatment. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2007. 31 p. (In Russ.)].
4. Щербакова Н.И., Павлова Е.М., Санадзе А.Г. и др. Клинический случай миастенического криза: возможные механизмы развития, особенности клинического течения и тактика ведения. Неврологический журнал 2010;(3):35–42. [Shcherbakova N.I., Pavlova E.M., Sanadze A.G. et al. Clinical case of a myasthenic crisis: possible mechanisms of development, peculiarities of the clinical course and management. *Nevrologicheskii zhurnal = Neurologic Journal* 2010;(3): 35–42. (In Russ.)].
5. Щербакова Н.И., Павлова Е.М., Пирадов М.А. Клинический опыт ведения неотложных состояний у больных миастенией. В кн.: Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Нижний Новгород, 2012. С. 443–444. [Shcherbakova N.I., Pavlova E.M., Piradov M.A. Clinical experience of emergencies' management and patients with myasthenia. In: Materials of X All-Russian conference of neurologists with international participation. Nizhniy Novgorod, 2012. Pp. 443–444. (In Russ.)].
6. Щербакова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М. и др. Причины, факторы риска, предикторы развития кризов у больных миастенией. Неврологический журнал 2013;(2):11–9. [Shcherbakova N.I., Piradov M.A., Pavlova E.M. et al. Reasons, risk factors, predictors of crisis in patients with myasthenia. *Nevrologicheskii zhurnal = Neurologic Journal* 2013;(2):11–9. (In Russ.)].
7. Копьева Т.Н., Секамова С.М., Шкроб О.С. и др. Морфология вилочковой железы при миастении у детей. В кн.: Физиология, морфология и патология тимуса. М., 1986. С. 69–74. [Kop'eva T.N., Sekamova S.M., Shkrob O.S. et al. Thymus gland morphology in children's myasthenia. In: *Physiology, morphology and thymus pathology*. Moscow, 1986. Pp. 69–74. (In Russ.)].
8. Романова Т.В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы регионального миастенического центра). Неврология 2012;(2):92–5. [Romanova T.V. Optimization of the diagnostic and medical at assistance in to patients with myasthenia (analysis of the Regional myasthenic center experience). *Nevrologiya = Neurology* 2012;(2):92–5. (In Russ.)].
9. Godoy D.A., Mello L.J., Masotti L., Di Napoli M. Myasthenic patients in crisis an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(9A): 627–39. doi: 10.1590/0004-282X20130108. PMID: 24141444.
10. Mayer S.A. Intensive care of the myasthenic patient. *Neurology* 1997;48:70–5.
11. Nicolle M.W. Myasthenia gravis. *Neurologist* 2002;8(1):2–21. PMID: 12803656.
12. Bedlack R.S., Sanders D.B. On the concept of myasthenic crisis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2002;4(1):40–2. PMID: 19078687.
13. Cohen M.S., Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:670–7. PMID: 6951491.
14. Jani-Acsadi A., Lisak R.P. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007; 261(1–2):127–33. PMID: 17544450.
15. Juel V.C., Massey J.M. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:44. PMID: 17986328.
16. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3(3):189–94. PMID: 16377829.
17. Пономарева Е.Н. Миастения: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения. Минск: МЕТ, 2002. 176 с. [Ponomareva E.N. Myasthenia: clinical features, pathogenesis, differential diagnostics, management. Minsk: MET, 2002. 176 p. (In Russ.)].
18. Chaudhuri A., Behan P.O. Myasthenic crisis. *QJM* 2009;102(2):97–107. PMID: 16377829.
19. Thomas C.E., Mayer S.A., Gungor Y. et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48(5):1253–60. PMID: 9153452.
20. Wendell L.C., Levine J.M. Myasthenic crisis. *Neurohospit* 2011;1(1):16–22. DOI: 10.1177/1941875210382918. PMID: 23983833.

Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь у пациентов с кратковременной инсомнией

А.П. Рачин

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России;
Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32;

Контакты: Андрей Петрович Рачин 7851377@gmail.com

Седативные растительные средства являются альтернативой рецептурным лекарствам для облегчения симптомов тревожных расстройств и инсомнии. В качестве успокаивающих средств наиболее широкое применение в неврологии нашли валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.), мята перечная (*Mentha piperita* L.) и меласса лекарственная (*Melissa officinalis* L.). В настоящей статье представлены результаты открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь, содержащих экстракты указанных растений, у пациентов с кратковременной инсомнией. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте 18–65 лет (средний возраст $42,4 \pm 6,9$ года), страдающих кратковременной инсомнией на фоне нарушений адаптации или коморбидных тревожно-депрессивных расстройств; 30 из них получали препарат Персен® по 2 таблетки в сутки и 30 — Персен® Ночь по 1 капсуле за 30–60 мин до сна на протяжении 4 нед. Большинство (76,5 %) больных связывали начало инсомнии с какой-либо психотравмирующей ситуацией (остро возникшие финансовые трудности, проблемы на работе и др.). Персен® Ночь в основном влиял на пресомнические и интрасомнические проявления: наличие поверхностного сна, количество ночных пробуждений, скорость засыпания. К окончанию терапии этим препаратом у 39,7 % пациентов засыпание наступало через 10–15 мин, а у 92,2 % — в течение 30 мин, тогда как для препарата Персен® — у 17,4 и 80,3 % соответственно ($p < 0,05$). В то же время Персен® достоверно уменьшал ощущение невыспанности при пробуждении и постсомнические расстройства, такие как дневная сонливость, в большей степени способствовал уменьшению тревожности и улучшению настроения. Оба препарата обладают благоприятным профилем эффективности и безопасности, что позволяет рекомендовать их пациентам, страдающим инсомнией и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: Персен®, Персен® Ночь, кратковременная инсомния, расстройства адаптации, коморбидное тревожно-депрессивное расстройство

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-41-46

Comparative randomized open-label trial on efficacy and safety of Persen® and Persen® Night herbal extracts in patients with short-term insomnia

A.P. Rachin

Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and SPA Medicine, Ministry of Health of Russia;
32 Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Herbal sedatives serve an alternative to antipsychotics and hypnotics aimed to alleviate symptoms of anxious disorders and insomnia. *Valeriana officinalis* L., *Mentha piperita* L. and *Melissa officinalis* are most widely used in neurology as sedatives of herbal origin. We present the results of a randomized open-label trial on efficiency and safety of Persen® and Persen® Night containing extracts of the above mentioned plants in patients with short-term insomnia. The study consisted of 60 subjects of 18–65 y.o. (mean 42.4 ± 6.9 y.o.) with short-term insomnia due to adjustment disorder or mixed anxiety-depressive disorders: 30 of them got Persen® 2 tablets a day and 30 — Persen® Night, 1 capsule 30–60 min before sleep during 4 weeks. The majority (76.5 %) of patients referred the onset of insomnia with psychosocial traumatic stressor. Persen® Night's main action was found on superficial sleep, number of night awakenings, sleep onset rate. At the end of the therapy with this substance 39.7 % of patients fell asleep in 10–15 min, and 92.2 % — in 30 min, accordingly, while for Persen® at 17.4 and 80.3 % accordingly ($p < 0.05$). In the meantime Persen® decreased the bad sleep perception at awakening and day somnolence, mostly attributed to the mood improvement and decrease of anxiety. Levels of efficacy and safety for both substances were significant, allowing to regard them as potential phytotherapeutic agent in the treatment of insomnia and mixed anxiety-depressive disorders.

Key words: Persen®, Persen® Night, short-term insomnia, adjustment disorder, mixed anxiety-depressive disorders

Введение

Инсомния — расстройство, связанное с трудностями инициации или поддержания сна. При этом повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна случаются, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна, и проявляются нарушениями дневной деятельности различного вида. Эпизодическая инсомния часто является следствием эмоционального стресса, связанного с экстремальными ситуациями, чрезвычайными происшествиями, утратами и болезнями близких людей, а также с обычными бытовыми, конфликтными и психотравмирующими ситуациями в семье и на работе. Также причиной нарушенного сна может стать значимое для человека радостное событие, вызывающее перевозбуждение. Кратковременная инсомния возникает при нарушениях адаптации и хронических соматических заболеваниях, особенно сопровождающихся болевыми или тревожно-депрессивными состояниями. Как правило, при кратковременной инсомнии сила психотравмирующего воздействия для человека более выражена, чем при эпизодической.

Результаты клинико-эпидемиологических исследований показывают, что коморбидные тревожно-депрессивные расстройства при инсомнии встречаются с частотой 65–87 %. Сочетание нарушений сна и коморбидных расстройств отражает особенности общего невротического состояния и тем самым предоставляет дополнительные возможности решения диагностических и терапевтических вопросов [1].

Коморбидные расстройства при нарушениях сна, с одной стороны, рассматриваются как типичное проявление в клинической картине нарушений невротического круга, а с другой — первично возникшая инсомния при прогрессировании и отсутствии своевременной терапии нередко является пусковым механизмом, обуславливающим присоединение иных невротических расстройств или другой формы психической патологии [2].

Пациенты с первично-мышечными [3, 4] и митохондриальными миопатиями [5], невральными и нейрональными наследственными заболеваниями [6], а также аутоиммунными синаптическими болезнями (миастения и миастенические синдромы) [7], как и пациенты с ненаследственными нервно-мышечными болезнями, страдают тревожными расстройствами и нарушениями сна, связанными и не связанными с проблемами дыхания и апноэ вследствие слабости дыхательной мускулатуры.

Основные характеристики инсомнии:

- стойкий характер нарушений сна (в течение нескольких ночей);
- возможность развития разнообразных типов нарушения структуры сна;
- наличие достаточного времени для обеспечения сна у человека;

- возникновение нарушений дневного функционирования в виде снижения внимания, настроения, дневной сонливости, вегетативных симптомов и т. д.

Клинический прогноз и выбор методов терапии инсомнических нарушений зависят от оценки целого ряда факторов, включая как сопутствующие коморбидные расстройства, так и нозологическую принадлежность заболевания. Поэтому вопросы клинической квалификации инсомний и коморбидных расстройств, их типология, изучение динамики психического состояния до сих пор остаются актуальными.

К лекарственным средствам, изготовленным из растений, доверие пациентов традиционно выше, чем к синтетическим, что может повышать результативность лечения [8]. В целях достижения седативного эффекта в различных клинических ситуациях нередко используют лекарственные растения и/или препараты на их основе: пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus*), хмель обыкновенный (*Humulus lupulus L.*), пион уклоняющийся (*Paeonia anomala L.*), страстоцвет мясочерный (*Passiflora incarnata L.*), арника горная (*Arnica montana L.*), льнянка обыкновенная (*Linaria vulgaris Mill.*) и др. [9]. Необходимо выделить 3 фитотерапевтических агента, наиболее исследованных и широко применяемых в неврологии: валериану лекарственную (*Valeriana officinalis L.*), мяту перечную (*Mentha piperita L.*) и мелиссу лекарственную (*Melissa officinalis L.*) [9–21].

Назначение снотворных препаратов при нервно-мышечной патологии требует большой осторожности с учетом их возможного действия на нервно-мышечную передачу, что может привести к ухудшению состояния пациентов с миастенией и миастеническими синдромами [22]. В связи с этим использование растительного препарата Персен®, не оказывающего миорелаксирующего и синаптического действий, может оказаться эффективным.

Мы провели открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов Персен® и Персен® Ночь при кратковременной инсомнии (пре- и интрасомнии) у пациентов, страдающих нарушениями адаптации или коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов (34 мужчины, 26 женщин) в возрасте 18–65 лет (средний возраст $42,4 \pm 6,9$ года), страдающих кратковременной инсомнией (вариант пре- и интрасомнии) на фоне нарушений адаптации или коморбидных тревожно-депрессивных расстройств.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-ю группу вошли 18 мужчин и 12 женщин (средний возраст 42,1 года), у которых терапию проводили по следующей схеме: препарат Персен® внутрь, запи-

вая водой, независимо от приема пищи по 2 таблетки в сутки за 30 мин до сна, длительность — 4 нед. Во 2-ю группу были включены 16 мужчин и 14 женщин (средний возраст 41,7 года), которые на протяжении 4 нед принимали Персен® Ночь по 1 капсуле (при необходимости 2) за 1 ч до сна.

Всем пациентам в начале терапии и через 30 дней после нее выполняли комплексное клиническое, неврологическое и психометрическое обследование с использованием визуальной аналоговой шкалы, шкалы самооценки качества сна, шкалы оценки качества сна, шкалы самооценки и оценки тревоги Ч.Д. Спилберга и опросника Бека.

Эффективность терапии оценивали с помощью клинических и психометрических методов исследования через 4 нед лечения.

Оценку эффективности и переносимости исследуемого препарата у конкретных больных осуществляли по следующим градациям: эффективность — очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, отсутствие эффекта; переносимость — очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая. Во время каждого визита пациента проводили общий осмотр с оценкой жизненно важных показателей. Данные о текущем медицинском состоянии вносили в индивидуальную регистрационную карту.

Все индивидуальные карты пациентов были обработаны с помощью методов описательной и сравнительной статистики. Описательную статистику выполняли для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной. При анализе количественных переменных определяли их среднее арифметическое, минимальное и максимальное значения, стандартное отклонение, а при анализе качественных переменных — их частоту и долю (в процентах) от общего числа. Статистический анализ осуществляли в зависимости от распределения выборочной совокупности с помощью параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических показателей Вилкоксона и Колмогорова—Смирнова с использованием пакета статистических программ Statistica и SAS 8.12 для Windows XP. Все статистические тесты выполняли для двустороннего уровня статистической значимости ($p \leq 0,05$).

Результаты проводимого статистического анализа были представлены в виде таблиц и графиков.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность коморбидных тревожно-депрессивных расстройств у пациентов на момент включения в исследование составила $24,5 \pm 8,5$ дня. Подавляющее большинство (76,5 %) больных связывали начало инсомнии с какой-либо психотравмирующей ситуацией (остро возникшие финансовые трудности, проблемы на работе и в семье и другие обстоятельства).

Изучение динамики развития инсомний при коморбидных тревожно-депрессивных расстройствах позволило установить, что в 54,8 % случаев невротическое расстройство манифестировало инсомническими проявлениями (первичная инсомния), в 23,5 % случаев инсомния развивалась на фоне уже имеющейся невротической симптоматики (вторичная инсомния). В ряде случаев (11,7 %) имело место одновременное развитие нарушений сна с основными тревожно-депрессивными симптомами.

У 63,4 % пациентов в анамнезе были отмечены эпизоды нарушения сна различной продолжительности: 1–5 дней (26,4 %), 7–14 дней (73,6 %). В остальных случаях обращение с жалобами на расстройства сна было первичным. Анализ показал, что большинство (76,2 %) больных уже в преморбиде были склонны к субклинически выраженным тревожно-депрессивным коморбидным состояниям с последующим возникновением инсомнических расстройств в ответ на психогенную провокацию. Особенности нарушения цикла «сон—бодрствование» в подобных условиях были различными: нарушенное засыпание (62,2 %); поверхностный сон с частыми пробуждениями (54,3 %); «однократная» тотальная инсомния (4,2 %). Указанные данные свидетельствуют о преобладании в выборке пациентов с конституциональной предрасположенностью к расстройствам сна.

Значительная часть (54,3 %) обследованных ранее принимали препараты для лечения инсомнии: 42,4 % употребляли снотворные средства, как правило, несистематически, в 9,3 % случаев проводилось предшествующее курсовое лечение. Наиболее распространенными препаратами для терапии нарушений сна были Z-лекарства (Золпидем, Зопиклон); 34,3 % пациентов применяли бензодиазепиновые производные (Феназепам и др.), 3,5 % — антигистаминные препараты (Димедрол), 13,5 % — Донормил, 4,8 % — Персен® Форте. Хорошую и среднюю эффективность предшествующей терапии отмечали 46,3 % больных, особенно на препараты группы Z-лекарства. Отрицательно оценивали эффективность проводимого ранее лечения бензодиазепиновыми или антигистаминными гипнотиками 11,3 % пациентов.

Определение преморбидных особенностей личности в исследуемой группе показало, что у 43,6 % обследованных с инсомниями при невротических расстройствах определялись заострения отдельных черт характера, в частности высокий уровень личностной тревожности. Полученные данные подтверждают сведения других авторов о существенной роли тревожно-мнительных черт личности в клинической синдромологии расстройств сна.

У всех больных выявляли клинически оформленные нарушения сна, выходявшие на передний план в клинической картине невротического состояния. При анализе инсомнических расстройств отмечали

такую закономерность в выборке, как одновременное предъявление большого числа разнообразных сомнологических жалоб, отражающих полиморфизм инсомнических нарушений, однако в большинстве случаев только одна жалоба являлась основной, тогда как другие оказывались второстепенными.

Наиболее частыми были жалобы на трудности засыпания вечером (72,4 %), частые (более 3–4 раз за ночь) ночные пробуждения (62,3 %), затруднение утреннего пробуждения (41,6 %), дневная сонливость (39,6 %), отсутствие чувства отдыха после ночного сна (35,1 %), внезапные ночные пробуждения с затрудненным повторным засыпанием (28,3 %). Статистически достоверных различий между группами, а также по гендерному признаку до начала терапии не выявлено. Анализ связей между субъективными показателями структуры сна продемонстрировал, что затрудненное утреннее пробуждение связано с длительностью засыпания ($p < 0,01$) и отсутствием чувства отдыха после сна ($p < 0,01$).

Поверхностный сон достоверно ($p < 0,05$) коррелировал с отсутствием чувства отдыха после сна. Между длительностью сна и ощущением бодрости утром значимых связей не обнаружено. Выявлена связь между отсутствием чувства сна и субъективными утренними ощущениями (вялость, разбитость, раздражительность, головные боли). Установлено, что раннее окончательное пробуждение не сопровождается плохим самочувствием с утра. Субъективно пациенты этой группы в большинстве случаев испытывали с утра бодрость и работоспособность.

Исходя из полученных данных, можно констатировать, что длительное засыпание и затрудненное утреннее пробуждение ассоциируются с отсутствием чувства отдыха после сна. Напротив, утреннее самочувствие практически не связано с интрасомническими расстройствами.

Субъективными причинами, затрудняющими наступление сна, являлись в большинстве (78,4 %) случаев переживания, сопряженные с преморбидной психогенной ситуацией (тягостные неприятные мысли, связанные с событиями минувшего дня) или причины соматического характера (алгические феномены или вегетативные расстройства). Отсутствие желания спать вызывало тревожное ожидание сна. Часть пациентов испытывали страх не перед процессом засыпания непосредственно, а перед явлениями, которыми он сопровождался (аффективными, соматическими, вегетативными, мышечными и др.). У некоторых (8,9 %) больных формировалось сверхценное отношение ко сну, которое фиксировалось в стойкий страх перед бессонницей. По мере персистирования пресомнических расстройств в клинической картине состояния обнаруживались признаки астенизации с жалобами на нарушение способности к повседневным функциям из-за инсомнии.

Через 4 нед проводимой терапии мы выявили достоверное улучшение качества сна по визуальной аналоговой шкале с динамикой исследуемого параметра в 1-й группе с 3,2 до 7,4 балла, а во 2-й — с 3,1 до 7,3 балла (табл. 1).

Таблица 1. Динамика параметра качества сна по визуальной аналоговой шкале самооценки

Группа	Параметр, баллы	
	до лечения	после лечения
1-я	3,2 ± 0,27*	7,4 ± 0,43
2-я	3,1 ± 0,24*	7,3 ± 0,54

*Достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

Анализ данных показал определенные различия в эффективности изученных препаратов в отношении инсомнических проявлений — число респондеров различалось в зависимости от применяемого препарата. Так, уже в 1-й день лечения во 2-й группе выраженное улучшение было зарегистрировано у 28,7 % больных, в 1-й группе — у 19,8 %; к окончанию терапии — у 71,2 и 69,8 % соответственно.

Следует отметить, что препарат Персен® Ночь в большей степени влиял на пресомнические и интрасомнические проявления: скорость засыпания (к окончанию терапии у 39,7 % пациентов засыпание наступало через 10–15 мин), наличие поверхностного сна и число ночных пробуждений. В то же время Персен® достоверно уменьшал ощущение невыспанности при пробуждении и представленность постсомнических расстройств, таких как дневная сонливость (табл. 2, рис. 1, 2).

Таким образом, применение препарата Персен® Ночь характеризовалось быстротой наступления снотворного эффекта, влиянием на положительную динамику пре- и интрасомнических расстройств, в то время как Персен® способствовал регрессу постсомнических проявлений инсомнии.

В процессе исследования мы показали достоверное снижение уровня реактивной тревожности после проведенного лечения в сравниваемых группах. В 1-й группе после лечения средний балл реактивной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина составил $36,2 \pm 1,78$, во 2-й — $34,7 \pm 1,58$, что достоверно ниже, чем до лечения ($42,2 \pm 1,21$ и $41,9 \pm 1,37$ соответственно), и соответствует умеренной степени тревожности.

Оценивая результаты исследования, следует констатировать факт наличия статистически достоверных противотревожного и антидепрессивного эффектов применения обоих препаратов через 4 нед терапии, при этом разница между препаратами недостоверна.

Антидепрессивный эффект ранее в научной литературе не обсуждался. Вероятно, он связан с антиде-

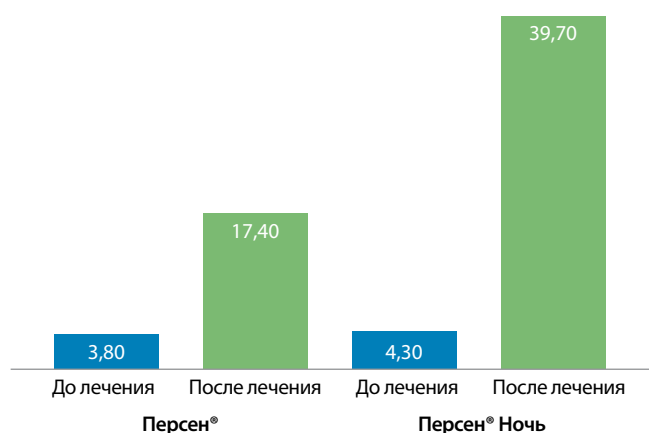


Рис. 1. Динамика параметра «Засыпание через 10–15 мин после отхода ко сну» до и после терапии в 2 группах пациентов, % ($p < 0,05$)

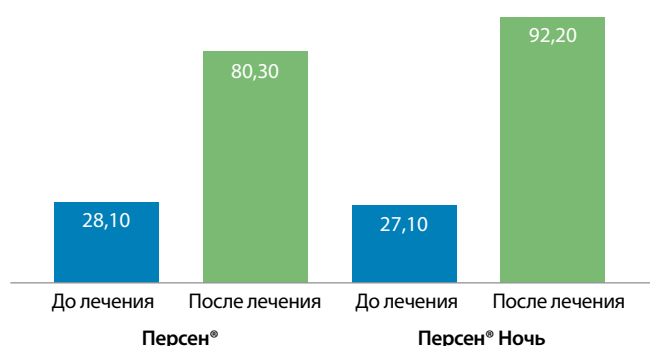


Рис. 2. Динамика параметра «Засыпание через 30 мин после отхода ко сну» до и после терапии в 2 группах пациентов, % ($p < 0,05$)

прессивными свойствами компонентов препаратов (мяты перечной или мелиссы).

У 1 пациента 1-й группы было отмечено высыпание, напоминающие контактный дерматит в подмышечных впадинах, у 1 больного 2-й группы — снижение концентрации внимания. Нежелательные явления расценены как возможно связанные с приемом исследуемого лекарственного средства, но не требовали его отмены и самостоятельно исчезли спустя несколько дней после начала приема. В табл. 3 представлена оценка безопасности препаратов Персен® и Персен®

Таблица 3. Оценка безопасности Персен® и Персен® Ночь по мнению пациентов и врачей

Препарат	Оценка (%)	
	пациентами	врачами
Персен®	«Хорошая» (93,3 %)	«Хорошая» (96,7 %)
Персен® Ночь	«Хорошая» (93,3)	«Хорошая» (96,7 %)

Ночь врачами и пациентами. Безопасность и переносимость обоих препаратов оценена как хорошая.

Заключение

Инсомнические расстройства клинически гетерогенны и регистрируются в качестве стержневых нарушений при коморбидных тревожно-депрессивных расстройствах. Динамика отдельных качественных и количественных характеристик нарушений сна при терапии препаратами Персен® и Персен® Ночь обнаруживает тенденцию к положительному обратному развитию. При этом действие препарата Персен® Ночь в отношении проявлений инсомнии более выражено, тогда как Персен® в большей степени способствует уменьшению тревожности и улучшению настроения. Важно отметить быстрое наступление эффекта от применения Персен® Ночь, который помогал больным заснуть в течение 15–30 мин (по окончании терапии 39,7 % пациентов засыпали в течение 15 мин, 92,2 % — в течение 30 мин). Кроме того, Персен® Ночь сокращает число ночных пробуждений, уменьшает дневную сонливость и улучшает качество сна. Оба препарата обладают благоприятным профилем эффективности и безопасности, что позволяет рекомендовать их пациентам.

Применение препаратов Персен® и Персен® Ночь в качестве лечения инсомнии и коморбидных тревожно-депрессивных расстройств на фоне нервно-мышечной патологии, наряду с соблюдением гигиены сна помогает эффективно контролировать данные состояния, избегая миорелаксирующего и синаптического воздействия. Дозирование и продолжительность приема в этом случае не отличаются от стандартной схемы.

Таблица 2. Динамика параметров качества сна в процессе терапии

Параметр	Значение параметра, %			
	Персен®		Персен® Ночь	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Невозможность заснуть в течение более 30 мин	71,9*	19,7*	72,9*	7,8*
Засыпание через 10–15 мин после отхода ко сну	3,8*	17,4*	4,3*	39,7*
Ночные пробуждения (более 3–4 за ночь)	62,4*	14,3*	62,2*	9,6*
Чувство невыспанности после ночного сна	35,8*	9,4	34,4*	12,5
Дневная сонливость	16,4*	4,5	16,7*	6,3

*Достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002. 310 с. [Veyn A.M., Eligulashvili T.S., Poluektov M.G. Night apnoe syndrome and other sleep related breath disorders: clinic, diagnosis, treatment. Moscow: Eydos Media, 2002. 310 p. (In Russ.)].
2. Ohayon M.M., Shapiro C.M., Kennedy S.H. Differentiating DSM-IV anxiety and depressive disorders in the general population: comorbidity and treatment consequences. *Can J Psychiatry*. 2000;45(2):166–72. PMID: 10742876.
3. Chokroverty S. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disorders: a condition in search of recognition. *Muscle Nerve* 2001;24(4):451–5. PMID: 11268015.
4. Bhat S., Gupta D., Chokroverty S. Sleep disorders in neuromuscular diseases. *Neurol Clin* 2012;30(4):1359–87. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.08.010. PMID: 23099142.
5. Ramezani R.J., Stacpoole P.W. Sleep disorders associated with primary mitochondrial diseases. *J Clin Sleep Med* 2014;10(11):1233–9. DOI: 10.5664/jcsm.4212. PMID: 25325607.
6. Aboussouan L.S. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(9):979–89. DOI: 10.1164/rccm.201412-2224CI. PMID: 25723731.
7. Fernandes O.E., Nacif S.R., Alves P.N. et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2015;27(6):2013–8. DOI: 10.1589/jpts.27.2013. PMID: 26180370.
8. Милованова О.А., Гунченко М.М., Волкова Е.А. и др. Эффективность применения препарата Персен в терапии локальных и распространенных тиков в педиатрической практике. *Практика педиатра* 2010;17–21. [Milovanova O.A., Gunchenko M.M., Volkova E.A. et al. Persen efficiency in the therapy of local and generalized facial spasms in the pediatric practice. *Praktika peditra = Pediatrician's Practice* 2010;17–21. (In Russ.)].
9. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л. Фитотерапия в неврологии. СПб.: Н-Л, 2009. 320 с. [Barnaulov O.D., Pospelova M.L. Phitotherapy in neurology. Saint Petersburg: N-L, 2009. 320 p. (In Russ.)].
10. Мальмберг С.А., Огурцова Е.А. Эффективность препарата Персен при субпороговых тревожных расстройствах у подростков. *Consilium medicum*. Педиатрия 2008;(2):31–5. [Mal'mberg S.A., Ogurtsova E.A. Persen efficiency at subthreshold anxious disorders and teenagers. *Consilium medicum*. *Pediatriya = Consilium Medicum*. *Pediatrics* 2008;(2):31–5. (In Russ.)].
11. Пеконида А.В., Вострокнутов Н.В. Применение Персена при психосоматических расстройствах у детей. *Врач* 2009;(7):54–6. [Peconidi A.V., Vostroknutov N.V. Persen at children's psychosomatic disorders. *Vrach = Physician* 2009;(7):54–6. (In Russ.)].
12. Рачин А.П., Сергеев А.В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна. *Фарматека* 2008(8):27–30. [Rachin A.P., Sergeev A.V. Persen: application possibilities at anxious and sleep disorders. *Pharmateka = Pharmateca* 2008;(8):27–30. (In Russ.)].
13. Saeed S.A., Bloch R.M., Antonacci D.J. Herbal and dietary supplements for treatment of anxiety disorders. *Am Fam Physician* 2007;76(4):549–56. PMID: 17853630.
14. Lakhan S.E., Vieira K.F. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J* 2010;9:42. DOI:10.1186/1475-2891-9-42. PMID: 20929532.
15. Donath F., Quispe S., Diefenbach K. et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(2):47–53. PMID: 10761819.
16. Wheatley D. Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(4):353–56. PMID: 12404572.
17. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 2005;19(4):414–21. PMID: 15982998.
18. Kennedy D.O., Little W., Haskell C.F. et al. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res* 2006;20(2):96–102. PMID: 16444660.
19. Bhattacharyya D., Jana U., Debnath P.K. et al. Initial exploratory observational pharmacology of *Valeriana wallichii* on stress management: a clinical report. *Nepal Med Coll J* 2007;9(1):36–9. PMID: 17593676.
20. Bent S., Padula A., Moore D. et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006;119(12):1005–12. PMID: 17145239.
21. Cases J., Ibarra A., Feuillère N. et al. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition and Metab* 2011;4(3):211–8. PMID: 22207903.
22. Fernandes O.E., Nacif S.R., Alves P.N. et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2015;27(6):2013–8. DOI: 10.1589/jpts.27.2013. PMID: 26180370.

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, обусловленная мутацией в гене *NEFL*, в семье из Карачаево-Черкессии

Е.Л. Дадали^{1,2}, А.Х.-М. Макаов³, В.А. Галкина¹, Ф.А. Коновалов⁴,
А.В. Поляков¹, М.В. Булах¹, Р.А. Зинченко^{1,2}

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

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³МБЛПУ «Хабезская центральная районная больница»; Россия, Карачаево-Черкесская Республика, 369400, Хабезский район, аул Хабез, ул. Больничная, 6;

⁴ООО «Геномед»; Россия, 115093, Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

В статье описаны клинико-генетические характеристики наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН, болезнь Шарко–Мари–Тута, БШМТ), обусловленной вновь выявленной миссенс-мутацией с.65G>T (p.Pro22His) в гене *NEFL* на хромосоме 8p21.2, у больных из семьи, проживающей в Усть-Джегутинском районе Карачаево-Черкесской Республики, с сегрегацией заболевания в 4 поколениях. Распространенность НМСН в обследованном районе составила 1:4340 человек, в том числе 1:3376 среди карачаевцев. Заболевание манифестировало в возрасте 11–14 лет с появления слабости стоп и формирования ступня походки. Особенности клинических проявлений — отсутствие значимых расстройств чувствительности у большинства обследованных больных и длительная сохранность мышц дистальных отделов рук. Показатели скорости распространения возбуждения по срединному нерву колебались от 30 до 42 м/с, что соответствовало таковым у пациентов с БШМТ типа 2Е, описанным ранее.

Ключевые слова: наследственная моторно-сенсорная нейропатия, болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2Е, Карачаево-Черкессия, *NEFL*, миссенс-мутация с.65G>T, экзомное секвенирование

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-47-51

Hereditary motor and sensory neuropathy, caused by mutations in the *NEFL* gene in a family from Karachaevo-Cherkessia

E.L. Dadali^{1,2}, A.Kh.-M. Makaov³, V.A. Galkina¹, F.A. Kononov⁴, A.V. Polyakov¹, M.V. Bulakh¹, R.A. Zinchenko^{1,2}

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

³Khabez Central District Hospital; 6 Bol'nichnaya St., Khabez Aul, Khabez District, Karachai-Cherkess Republic, 369400, Russia;

⁴ООО «Genomed»; Build. 5, 8 Podol'skoye Shosse, Moscow, 115093, Russia

The clinical and genetic features of hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN; Charcot–Marie–Tooth disease, CMT) caused by newly identified missense mutation s.65G>T (p.Pro22His) in *NEFL* gene located on the chromosome 8p21.2 are described. The disease was diagnosed in a large family from Ust-Dzhegutinsky district of the Karachay-Cherkess Republic with the segregation of the disease in four generations. The prevalence of the HMSN in that district was found to be 1:4340 persons, including 1:3376 among Karachays. The clinical picture of the disease was characterized by onset at the age of 11–14 years, weakness in foot muscles and steppage gait. The specific features in the majority of patients were the absence of major sensory disturbances, as well as long-term preserved distal arm muscles. Nerve conduction velocity in the median nerve varied from 30 to 42 m/s, which corresponds to values in patients with CMT2E, previously described.

Key words: hereditary motor and sensory neuropathy, Charcot–Marie–Tooth disease type 2E, Karachay-Cherkessia, *NEFL*, missense mutation s.65G>T, exome sequencing

Введение

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН, болезнь Шарко–Мари–Тута) — группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся поражением миелиновых оболочек и осевых цилиндров периферических нервов. Клинические

проявления заболевания характеризуются симптомами вялого пареза мышц, преимущественно дистальных отделов конечностей, по полиневритическому типу и координаторными расстройствами [1–3]. В зависимости от скорости распространения возбуждения (CPV) по срединному нерву принято выделять 2 основ-

ных типа НМСН: демиелинизирующий (СРВ < 38 м/с) и аксональный (СРВ в пределах контрольных значений) [4–7]. Кроме того, описаны семьи, в которых отмечена диссоциация показателей СРВ по срединному нерву от 25 до 45 м/с, что дало основание выделять промежуточный вариант НМСН. Симптомы НМСН возникают при мутациях более чем в 60 генах, белковые продукты которых формируют структуру миелиновой оболочки или осевых цилиндров, участвуют в синтезе РНК, процессах транскрипции, мембранном транспорте и митохондриальном хондриоме [8].

Помимо выраженной генетической гетерогенности показано существование значимого клинического полиморфизма, как межсемейного, так и внутрисемейного, а также различных генетических вариантов НМСН, что осложняет их диагностику. Это обуславливает актуальность изучения особенностей клинических проявлений редких вариантов НМСН у пораженных членов семей с сегрегацией заболевания в нескольких поколениях. Изучение распространенности отдельных генетических вариантов этой группы заболеваний в различных популяциях способствует оптимизации диагностики и медико-генетического консультирования семей, отягощенных НМСН. Обнаружение преобладания того или иного варианта в отдельных регионах или этнических группах приведет к снижению временных и экономических затрат на проведение молекулярно-генетической диагностики и профилактики возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях.

Цель исследования — анализ распространенности и клинико-генетических характеристик НМСН в Усть-Джегутинском районе Карачаево-Черкесской Республики.

Материалы и методы

Было проведено медико-генетическое обследование населения Усть-Джегутинского района Карачаево-Черкесской Республики численностью 43 396 человек.

Анализ ДНК выполняли в клинике Геномед на секвенаторе нового поколения Illumina NextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2×151 пар оснований) со средним покрытием не менее 70–100х. Обработку данных секвенирования осуществляли с помощью автоматизированного алгоритма, который включал выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление и фильтрацию вариантов по качеству, аннотацию этих вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen²-HDI, PolyPhen²-HVAR, MutationTaster, LRT), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовали выборки проектов «1000 ге-

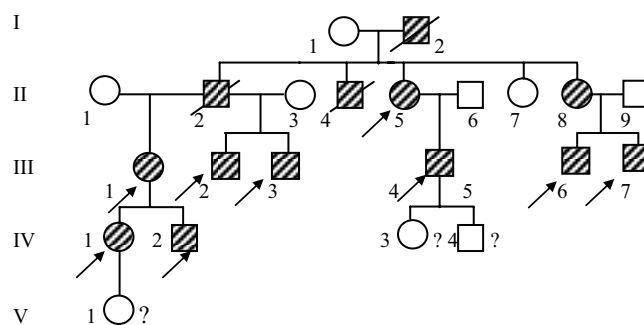


Рис. 1. Родословная семьи с наследственной моторно-сенсорной нейропатией (заштрихованные фигуры — больные члены семьи, незаштрихованные — здоровые, перечеркнутые — умершие; стрелками указаны больные, осмотренные авторами статьи, римские цифры — поколение)

номов», ESP6500 и Exome Aggregation Consortium, а для оценки клинической релевантности этих вариантов — базы данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии), а также данные литературы.

Все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты

В результате проведенного обследования населения были выявлены 9 пациентов из большой семьи с сегрегацией заболевания в 3 поколениях с клиническими проявлениями НМСН (рис. 1). Распространенность НМСН в Усть-Джегутинском районе Карачаево-Черкесской Республики составила 1:4340 человек, в том числе 1:3376 среди карачаевцев.

Заболевание обычно манифестировало в возрасте 11–14 лет с появления слабости и быстрой утомляемости стоп, трудностей при беге, ступажной походки. В течение первых 2 лет с момента дебюта заболевания возникала деформация стоп по типу «полых».

Мы провели клиническое обследование 9 больных в возрасте 16–52 лет, которое позволило проследить динамику возникновения клинических симптомов по мере прогрессирования НМСН. У всех пациентов была отмечена деформация стоп по типу «полых» (рис. 2), гипотрофия мышц нижней трети голени и нерезко выраженная гипотрофия межкостных мышц кистей. Деформацию кистей рук по типу «когтистой лапы» наблюдали только у 1 больной в возрасте 52 лет



Рис. 2. Деформации стоп по типу «полых» у пациентов



Рис. 3. Деформация кистей по типу «когтистой лапы»

с продолжительностью заболевания 40 лет (рис. 3). Ряд других авторов также отмечали длительный период сохранности дистальных отделов мышц верхних конечностей у пациентов с НМСН типа 2Е [9]. Особенность клинических проявлений у больных обследованной нами семьи — отсутствие значимых расстройств чувствительности в дистальных отделах конечностей. Снижение поверхностной и глубокой чувствительности отмечено только у 1 пациентки с грубой деформацией кистей и стоп. У остальных больных в возрасте 16–42 лет наблюдали лишь нечеткую поверхностную гиперестезию в кистях и стопах, при этом сухожильные рефлексы с ног не вызывались, а с рук были не изменены. У всех пациентов была нерезко выраженная сенситивно-мозжечковая атаксия в виде неустойчивости в позе Ромберга, интенционного тремора пальцев кистей, дисметрии и адиадохокинеза. Ни у одного больного не выявлены симптомы поражения центральной нервной системы и черепно-мозговых нервов.

Таким образом, на основании генеалогического анализа и клинического осмотра пораженных членов семьи диагностирована НМСН с аутосомно-доминантным типом наследования. По данным электромиографического исследования у 3 больных в возрасте 18, 20 и 37 лет было подтверждено наличие поражения периферических нервов верхних и нижних конечностей, однако показатели СРВ колебались от 30 до 42 м/с. У пациента 18 лет с нерезко выраженными проявлениями полинейропатии амплитуда вызванных ответов была значительно снижена при исследовании срединных и большеберцовых нервов на всем протяжении, М-ответ с дистальной точки стимуляции малоберцовых нервов не зарегистрирован. Амплитуда М-ответа с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти руки, составляла 2,7–3,1 мВ, форма ответа искажена. В силу методических трудностей достоверно оценить амплитуду М-ответа с малоберцовых нервов и дистальных участков большеберцовых нервов

не удалось. Дистальная латентность срединных нервов значительно увеличена, что свидетельствует в пользу демиелинизирующего процесса.

Для определения генетического варианта НМСН у 1 больной было проведено секвенирование экзона, в результате которого выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в экзоне 1 гена *NEFL* (с.65G>T) (NM_006158.4), приводящая к замене аминокислоты пролина на гистидин в 22-й позиции белка (р. Pro22His). Эта нуклеотидная замена ранее не была зарегистрирована в литературе и базах данных по мутациям (HGMD, IPNMD), а также в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и Exome Aggregation Consortium. Такую аминокислотную позицию алгоритмы оценки эволюционной консервативности PhastCons и PhyloP расценивают как консервативную (пролин в данной позиции выявлен у всех исследованных млекопитающих), а алгоритмы предсказания патогенности — как вероятно патогенную со значениями PolyPhen²-HDI: 0,999, PolyPhen²-HVAR: 0,969. По совокупности сведений мутация расценена как вероятно патогенная. Далее был выполнен поиск этой замены у 7 членов семьи больной с помощью метода прямого автоматического секвенирования, в результате чего замена с.65C>A (р. Pro22His) определена у всех пораженных членов семьи в гетерозиготном состоянии. Таким образом, проведенные исследования позволили сделать заключение о том, что выявленная нами нуклеотидная замена является мутацией, ответственной за возникновение НМСН в обследованной семье.

Первое описание НМСН, обусловленной мутацией в гене *NEFL*, локализованном на хромосоме 8p21.2, было сделано I.V. Mersiyanova и соавт. в 2000 г. на основании анализа семьи из Мордовии с сегрегацией заболевания в 6 поколениях. Авторы впервые идентифицировали мутацию с.998A>C в первом экзоне гена, приводящую к замене аминокислоты глицина на пролин в 333-м положении полипептидной цепи, и установили, что продуктом гена является белок, формирующий легкую цепь нейрофиламентов аксонов периферических нервов, которой принадлежит ведущая роль в олигомеризации и сборке этих основных элементов цитоскелета [10].

Поскольку СРВ по срединному нерву у пораженных членов семьи превышала значение 38 м/с, выбранное в качестве порогового для разграничения демиелинизирующего и аксонального типов НМСН, в соответствии с существующей генетической систематикой этот вариант НМСН был обозначен как 2Е, что указывало на то, что он является аксональным и наследуется аутосомно-доминантно. В последующие несколько лет мутации в гене *NEFL* у больных с аксональным типом были описаны рядом авторов. Так, D.M. Georgiou и соавт. в 2002 г., а затем G.M. Fabrizi и соавт. в 2004 г. обнаружили 2 семьи с НМСН типа 2Е,

обусловленной мутациями в том же кодоне гена как у пораженных членом наблюдаемой нами семьи, но в результате мутации в полипептидной цепи происходила замена аминокислоты пролина не на гистидин, а на серин [11, 12].

Однако клинический полиморфизм заболеваний, обусловленный мутациями в гене *NEFL*, оказался существенно шире. Так, А. Jordanova и соавт. в 2003 г. описали 3 семьи с аутосомно-доминантным наследованием НМЧН, вызванной мутациями с.1581_1583delGAG (р. Glu528del) и с.23C>G (р. Pro8Arg) в гене *NEFL*, особенностями которой были ранняя манифестация заболевания (от 1 года до 13 лет) и снижение СРВ по периферическим нервам, что дало основание для выделения нового аллельного варианта демиелинизирующей НМЧН, обозначенного как тип 1F [13]. Больных с тяжелой демиелинизирующей НМЧН, обусловленной гетерозиготными мутациями, а также гомозиготной нонсенс-мутацией Glu210Ter в гене *NEFL* описали А. Abe и соавт. [14].

S.W. C. Yum и соавт. обследовали 1 семью из Палестины с гомозиготной мутацией с.628G>T (Glu210Ter) в гене *NEFL* и манифестацией в возрасте 1,5 года. Авторы показали существование аутосомно-рецессивного типа НМЧН, обусловленного мутациями в гене *NEFL*, и предположили влияние различных эффектов миссенс- и нонсенс-мутаций на функцию белкового продукта гена. По мнению авторов, миссенс-мутации вызывают токсическое действие легкой цепи нейрофиламентов на формирование их структуры, в то время как нонсенс-мутации приводят к прекращению синтеза или функционирования белкового продукта, что обуславливает нарушение олигомеризации в процессе сборки нейрофиламентов [15].

Р.В. Agrawal и соавт. представили данные об особенностях клинических проявлений у матери и 3 ее сыновей с нонсенс-мутацией с.1261C>T (Arg421Ter) в гене *NEFL*, у которых заболевание манифестировало клиническими признаками врожденной миопатии. При проведении морфологического анализа у части больных обнаружены типичные немалиновые включения [16].

Заключение

Таким образом, к настоящему времени описаны аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные аксональные и демиелинизирующие варианты НМЧН, обусловленные мутациями в гене *NEFL*, различающиеся возрастом манифестации и тяжестью клинического течения. Наиболее распространенный вариант этой группы заболеваний наследуется аутосомно-доминантно и обозначается как аксональный. Однако анализ клинико-генетической корреляции, проведенный рядом авторов у больных, в том числе у пораженных членом одной семьи с наличием миссенс-мутаций в гене *NEFL*, выявил различия в показателях СРВ по срединному нерву, что позволило высказать предположение о том, что этот вариант следовало бы отнести к промежуточному. Сходные данные были получены при электромиографическом обследовании больных в наблюдаемой нами семье, у которых СРВ по срединному нерву колебалась от 32 до 45 м/с. По мнению С.Ф. Voerkoel и соавт., такие различия объясняются возможностью вовлечения в патологический процесс миелиновой оболочки при нарушении функции нейрофиламентов аксонов при ряде мутаций в гене *NEFL* [17].

*Работа выполнена при частичном финансировании
Российского фонда фундаментальных исследований
(14-04-00525, 15-04-01859).*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Harel T., Lupski J.R. Charcot-Marie-Tooth disease and pathways to molecular based therapies. Clin Genet 2014;86(5): 422–31. DOI: 10.1111/cge.12393. PMID: 24697164.
2. Saporta M.A., Shy M.E. Inherited peripheral neuropathies. Neurol Clin 2013;31(2):597–619. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.01.009. PMID: 23642725.
3. Timmerman V., Strickland A.V., Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease within the frame of the human genome project success. Genes (Basel) 2014;5(1):13–32. DOI: 10.3390/genes5010013. PMID: 24705285.
4. Dyck P.J., Lambert E.H. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. Arch Neurol 1968;18(6):603–18. PMID: 4297451.
5. Dyck P.J., Chance P., Lebo R., Carney J.A. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Peripheral Neuropathy. By eds. P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin et al. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993. Pp. 1094–1136.
6. Harding A.E., Thomas P.K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. Brain 1980;103(2):259–80. PMID: 7397478.
7. Shy M.E., Patzko A. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Curr Opin Neurol 2011;24(5):475–83. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834aa331. PMID: 21892080.
8. Rossor A.M., Polke J.M., Houlden H. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Rev Neurol 2013;9(10):562–71. DOI: 10.1038/nrneurol.2013. PMID: 24018473.
9. De Jonghe P., Mersyanova I., Nelis E. et al. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. Ann Neurol 2001;49(2):245–9. PMID: 11220745.
10. Mersyanova I.V., Perepelov A.V., Polyakov A.V. et al. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. Am J Hum Genet 2000;67(1):37–46. PMID: 10841809.

11. Georgiou D.M., Zidar J., Korosec M. et al. A novel NF-L mutation Pro22Ser is associated with CMT2 in a large Slovenian family. *Neurogenetics* 2002;4(2):93–6. PMID: 12481988.
12. Fabrizi G.M., Cavallaro T., Angiari C. et al. Giant axon and neurofilament accumulation in Charcot–Marie–Tooth disease type 2E. *Neurology* 2004;62(8):1429–31. PMID: 15111691.
13. Jordanova A., De Jonghe P., Boerkoel C.F. et al. Mutations in the neurofilament light chain gene (*NEFL*) cause early onset severe Charcot–Marie–Tooth disease. *Brain* 2003;126(Pt 3):590–7. PMID: 12566280.
14. Abe A., Numakura C., Saito K. et al. Neurofilament light chain polypeptide gene mutations in Charcot–Marie–Tooth disease: nonsense mutation probably causes a recessive phenotype. *J Hum Genet* 2009;54(2):94–7. DOI: 10.1038/jhg.2008.13. PMID: 19158810.
15. Yum S.W., Zhang J., Mo K. et al. A novel recessive NEFL mutation causes a severe, early-onset axonal neuropathy. *Ann Neurol* 2009;66(6):759–70. DOI: 10.1002/ana.21728. PMID: 20039262.
16. Agrawal P.B., Joshi M., Marinakis N.S. et al. Expanding the phenotype associated with the NEFL mutation: neuromuscular disease in a family with overlapping myopathic and neurogenic findings. *JAMA Neurol* 2014;71(11):1413–20. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1432. PMID: 25264603.
17. Boerkoel C.F., Takashima H., Lupski J.R. The genetic convergence of Charcot–Marie–Tooth disease types 1 and 2 and the role of genetics in sporadic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2(1):70–7. PMID: 11898586.

Новый аллельный вариант наследственной аутосомно-рецессивной моторно-сенсорной нейропатии 2S типа, обусловленный мутациями в гене *IGHMBP2*

Е.Л. Дадали¹, И.В. Шаркова¹, С.С. Никитин², Ф.А. Коновалов¹

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

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258, Москва, ул. Кржижановского, 17/2

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН, болезнь Шарко–Мари–Тута) – группа генетически гетерогенных состояний, для которых описаны мутации в более чем 80 генах, включая ген *IGHMBP2*, ответственный за развитие НМСН типа 2S (OMIM: 616155). До настоящего времени мутации в гене *IGHMBP2* связывали исключительно с неонатальной дистальной спинальной амиотрофией с дыхательной недостаточностью (spinal muscular atrophy with respiratory distress, *SMARD1*, OMIM: 604320). Представлен клинический случай мальчика 7 лет с развитием в младенчестве сниженного мышечного тонуса и атрофии мышц дистальных отделов конечностей, деформацией кистей и стоп, арефлексией и чувствительными нарушениями по полиневритическому типу без признаков дыхательной недостаточности за все время наблюдения, а также с выраженным фиксированным кифосколиозом. При электромиографии в раннем возрасте была выявлена дистальная аксональная нейропатия. При экзомном секвенировании обнаружены 2 мутации в гене *IGHMBP2* в компаунд-гетерозиготном состоянии: описанная ранее миссенс-мутация *c.1616C>T* (p. Ser539Leu) в экзоне 11 и выявленная впервые делеция со сдвигом рамки считывания *c.2601_2602delGA* в экзоне 13. Молекулярно-генетическое исследование подтвердило диагноз врожденной аксональной полинейропатии с мутацией в гене *IGHMBP2*. Обсуждаются фенотип НМСН типа 2S, сложности его ранней диагностики и проведение дифференциального диагноза со *SMARD1*.

Ключевые слова: инфантильная моторно-сенсорная нейропатия 2S типа, инфантильная дыхательная недостаточность, экзомное секвенирование, дистальная спинальная амиотрофия, спинальная мышечная атрофия с параличом диафрагмы тип 1, *SMARD1*, *DSMA1*, *IGHMBP2*

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-52-57

New allelic variant of autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy type 2S resulted from mutations in gene *IGHMBP2*

E.L. Dadali¹, I.V. Sharkova¹, S.S. Nikitin², F.A. Kononov¹

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia;

²Medical Center "Practical Neurology", Association of Neuromuscular Disorders Specialists; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow, 117258, Russia

Hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN, Charcot–Marie–Tooth disease) is a group of genetically heterogeneous disorders with more than 80 genes linked to different phenotypes, including *IGHMBP2* gene responsible for HMSN type 2S (OMIM 616155). Until recently, mutations in *IGHMBP2* were exclusively associated with neonatal distal spinal muscular atrophy with respiratory distress (*SMARD1*, OMIM 604320). A case report presents a boy with infant onset decreased distal muscle tone and weakness, distal wasting and deformation in legs and hands, areflexia and decreased sensation without respiratory involvement; at age seven he had severe fixed kypho-scoliosis. EMG revealed signs distal axonal neuropathy. The exome sequencing confirmed the allelic variant of two compound heterozygous mutations in gene *IGHMBP2*: known missens mutation *c.1616C>T* (p.Ser539Leu) in exon 11 and a novel deletion *c.2601_2602delGA* in exon 13. The diagnosis of infant HMSN type 2S was confirmed. The phenotype of HMSN type 2S and its diagnostic differences between *SMARD1* are discussed.

Key words: infantile motor and sensory neuropathy 2S type, infant respiratory insufficiency, exome sequencing, distal spinal muscular atrophy, spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1, *SMARD1*, *DSMA1*, *IGHMBP2*

Введение

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) — обширная группа генетически гетерогенных болезней периферических нервов, которые характеризуются вялым, преимущественно дистальным парезом конечностей, сопровождающимся нарушениями разных видов чувствительности по полиневритическому типу, часто сочетающимися с координаторными расстройствами в виде заднестолбовой атаксии, и невральным уровнем поражения по данным электромиографии (ЭМГ) [1, 2]. В зависимости от скорости распространения возбуждения (СРВ) по срединному нерву выделяют 2 основных типа НМСН: 1-й тип — демиелинизирующий (СРВ < 38 м/с) и 2-й — аксональный (СРВ > 38 м/с) [1–6]. По мере накопления данных были описаны семьи, в которых отмечен разброс значений СРВ по срединному нерву от 25 до 45 м/с, что дало основание выделять промежуточный вариант НМСН. Развитие НМСН может быть обусловлено мутациями более чем в 80 генах, локализованных на аутосомах или X-хромосоме [7] и приводящих к дефекту белков, которые обеспечивают широкий спектр функций периферических нервов. Так, демиелинизирующие варианты НМСН возникают при нарушении экспрессии белков, формирующих миелиновую оболочку, тогда как при аксональных вариантах страдают белки теплового шока, мембранного транспорта, энергетического обмена, а также белки, отвечающие за синтез РНК и факторы транскрипции [8, 9]. Общая распространенность НМСН колеблется от 1:3000 до 1:10 000 человек в различных популяциях [10, 11].

В настоящее время идентифицированы 15 генов, мутации в которых приводят к возникновению НМСН 2-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования. При этом очевидно, что их существенно больше, так как мутации в известных сегодня генах обнаружены только в 25–30 % случаев [2, 4–6, 8, 12, 13]. Не исключено, что некоторые случаи аутосомно-рецессивной НМСН 2-го типа обусловлены мутациями в уже известных генах и, следовательно, являются аллельными вариантами других нервно-мышечных заболеваний. Подобный генетический вариант был описан при анализе мутаций в гене *IGHMBP2* [14], локализованном на хромосоме 11q13.2-q13.4, которые приводят не только к возникновению дистальной спинальной мышечной атрофии с параличом диафрагмы (ОМIM: 604320), как считалось ранее, но и к развитию НМСН 2S типа (ОМIM: 616155). В 2014 г. впервые описаны клинико-генетические характеристики 15 больных с НМСН 2S типа из Англии, Америки, Сербии, Польши, Италии, Кореи, Пакистана и Вьетнама [15].

Представляем первое в России описание случая НМСН 2S типа, обусловленного мутациями в компунд-гетерозиготном состоянии в гене *IGHMBP2*.

Клинический случай

Пробанд П., мальчик, 7 лет, с жалобами на выраженную мышечную слабость, нарушение походки, гипермобильность суставов. Из анамнеза известно, что ребенок от молодых и здоровых родителей, не связанных кровным родством. Беременность протекала на фоне токсикоза в I триместре, угрозы прерывания на 7-й и 27-й неделях. Роды на 41-й неделе беременности самостоятельные, стремительные. При рождении масса тела 3100 г, длина 50 см, закричал сразу, оценка новорожденного по шкале Апгар 8/9 баллов, выписан домой через 5 дней. С рождения отмечали мышечную гипотонию, которой не придавали должного значения. Голову держит с 2 мес; в 4 мес при плановом осмотре педиатр обратил внимание на задержку темпов приобретения моторных навыков, низкий мышечный тонус, патологическую установку кистей и стоп. Участковый невролог поставил диагноз: гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, пирамидная недостаточность, гипертензионно-гидроцефальный синдром, угроза развития детского церебрального паралича, вялый нижний парапарез. В 8 мес ребенок начал самостоятельно садиться; мышечная гипотония с преимущественной локализацией в дистальных отделах конечностей сохранялась, сухожильные рефлексы с рук и колен сохранялись, ахилловы вызывались не постоянно. При ЭМГ-исследовании в 2 различных лабораториях получены противоречивые данные. В одном заключении предположено первично-мышечное поражение, в другом — полинейропатия аксонально-демиелинизирующего типа. Выявлено повышение уровня креатинкиназы (КК) в сыворотке крови (312 Ед/л при норме до 174 Ед/л). Установлен диагноз врожденной мышечной дистрофии с преимущественным поражением дистальных отделов конечностей. В возрасте 9 мес обратили внимание на начинающуюся варусную деформацию стоп, сгибательную установку II и III пальцев кистей, гипермобильность лучезапястных, межфаланговых и голеностопных суставов. В вертикальном положении ребенок опирался на наружный край стопы, при переступании отмечался стеллаж. В 11 мес сухожильные рефлексы с рук и колен симметричные, средней живости, ахилловых нет; сила мышц в дистальных отделах конечностей снижена до 3 баллов. В 13 мес ребенок самостоятельно сидел, ползал на четвереньках и передвигался вдоль опоры и с поддержкой за обе руки. Самостоятельно ходит с 2 лет 2 мес. В 2 года 9 мес при проведении ультразвукового исследования поясничного отдела позвоночника обнаружена *spina bifida occulta* на уровне L5 и киста копчика. В 4 года в биохимическом анализе крови отмечено однократно умеренное повышение показателей аминотрансфераз: аланинаминотрансфераза 115 Ед/л (норма до 29 Ед/л), аспартатаминотрансфераза 87 Ед/л (норма до 36 Ед/л), мышечная фракция КК 97,04 Ед/л (норма до 24 Ед/л) при показателе общей КК 155 Ед/л (норма до 149 Ед/л). При проведении ЭМГ в 2 года 9 мес выявлены изменения,

Результаты электромиографического исследования пациента П.

Нерв	Латентность М-ответа, мс	Амплитуда М-ответа, мВ	Скорость распространения возбуждения, м/с
Возраст 8 мес			
Моторные волокна			
<i>n. medianus</i>	4,3 (2,13 ± 0,19)	0,16* (7,67 ± 4,45)	38,5 (43,57 ± 4,78)
<i>n. ulnaris</i>	2,65 (2,12 ± 0,34)	1,32* (5,6 ± 2,0)	32,7 (49,9 ± 6,8)
<i>n. peroneus</i>	3,5 (2,31 ± 0,62)	2,42* (6,41 ± 3,01)	Не определяется
<i>n. tibialis</i>	3,9 (2,46 ± 0,34)	0,18*мВ (4,5 ± 2,0)	Не определяется
Сенсорные волокна (интенсивность стимула 12—16 мА)			
<i>nn. medianus, ulnaris, suralis</i>	Не определяется		
Возраст 2 года 9 мес			
<i>n. medianus</i>	4,9 (2,18 ± 0,43)	0,04* (9,55 ± 4,34)	38,7 (53,59 ± 5,29)
<i>n. ulnaris</i>	2,25 (2,17 ± 0,14)	1,86* (7,9 ± 2,9)	39,0 (59,8 ± 8,1)
<i>nn. peroneus, tibialis</i>	Не определяется		
Сенсорные волокна			
<i>nn. medianus, ulnaris, suralis</i>	Не определяется		

Примечание. Значения, данные в скобках, соответствуют норме [по 16–18].

*Нет дисперсии М-ответа.



Фотографии пациента П., 7 лет, с диагнозом НМСН 2S с мутацией в гене IGHMBP2: а — атрофия мышц кистей и предплечий, изменение формы запястья, вынужденное положение пальцев, деформация кистей по типу «когтистой лапы»; б — выраженный кифоз грудного отдела, гиперлордоз поясничного отдела, вынужденное положение головы из-за ригидности мышц шеи, атрофия мышц передней и задней групп голени, уменьшение объема мышц бедра, рекурвация коленных суставов; пациент может стоять только с поддержкой; в — сколиоз грудного и поясничного отделов, перекося таза, вынужденное положение головы с напряжением мышц шеи; может стоять только с внешней опорой; г — атрофия мышц голени, отсутствие тыльного сгибания в голеностопном суставе

которые были расценены как аксонально-демиелинизирующая полинейропатия (см. таблицу).

В возрасте 7 лет пациент был осмотрен в Медико-генетическом научном центре (см. рисунок). Выявлены диффузная мышечная гипотония, большие в дистальных отделах конечностей, деформации кистей по типу «когтистой лапы» и стоп по типу «полых». Обращают на себя внимание выраженный фиксированный кифоз грудного отдела, сколиоз грудного и поясничного отделов, гиперлордоз поясничного отдела, ригидность мышц шеи, рекурвация коленных суставов, атрофия мышц голени и стоп, отсутствие тыльного сгибания стопы. Передви-

гается с трудом, чаще с поддержкой, походка ступающая. С корточек встает с использованием приемов Говерса, гипотрофия мышц бедер. Выявлены расстройства поверхностной чувствительности по полиневритическому типу, отсутствие сухожильных рефлексов с рук и ног. Бульбарных и дыхательных нарушений нет, язык обычной формы.

ЭМГ-исследование (см. таблицу) проведено за период наблюдения неоднократно, но только 2 из них оказались информативными. По результатам обследования в возрасте 8 мес сделано заключение: генерализованная демиелинизирующая моторно-сенсорная полинейропатия

на основании увеличения дистальной латентности для моторных нервов рук и ног, снижения амплитуды М-ответов и моторной СРВ, а также отсутствия ответов для сенсорных волокон нервов рук и ног. По данным игольчатой ЭМГ в *m. tibialis anterior* не выявлено спонтанной активности (потенциалов фибрилляций (ПФ) и положительных острых волн (ПОВ)), число активизируемых потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) уменьшено, регистрировались ПДЕ уменьшенной, нормальной и увеличенной длительности (по выпадающим 6 ПДЕ имели длительность больше нормы), амплитуда ПДЕ колебалась в пределах 200–500 мкВ; в *m. vastus lateralis* также не обнаружено спонтанной активности, рекрутирование ПДЕ методически затруднено, все зарегистрированные потенциалы имели нормальную или незначительно уменьшенную длительность (не более 12 %).

При проведении нейрофизиологического исследования в возрасте 2 года 9 мес были выявлены ухудшение проводящей функции нервов ног с отсутствием М-ответов, снижение СРВ по моторным волокнам нервов рук, прогрессирующее снижение М-ответов без дисперсии, отсутствие потенциала действия чувствительных нервов рук и ног и развитие денервационных изменений в дистальных мышцах ног. По данным игольчатой ЭМГ в *m. tibialis anterior* обнаружены ПФ и ПОВ, уреженный интерференционный паттерн рекрутирования, отдельные ПДЕ до 0,6–1,2 мВ, полифазия 25 %; в *m. vastus lateralis* спонтанной активности нет, по-прежнему регистрировались ПДЕ незначительно сниженной (на 5–11 %) и увеличенной (на 8–22 %) длительности, амплитуда большинства потенциалов колебалась от 200 до 930 мкВ.

Результаты и обсуждение

С учетом преимущественного поражения мышц дистальных отделов рук и ног с деформацией кистей и стоп, наличия выраженных полиневритических чувствительных нарушений, а также данных ЭМГ (СРВ по срединному нерву 32–38 м/с) было принято решение начать диагностический поиск этиологического фактора с наиболее распространенных генетических вариантов демиелинизирующих полинейропатий — НМСН 1А и 1Х типов. Поиск мутаций в генах *PMP22* и *Sx32* дал отрицательный результат. Поиск частых мутаций в генах *FIG4*, *GDAP1*, *FGD4* и *SH3TC2*, ответственных за развитие распространенных вариантов НМСН с аутосомно-рецессивным типом наследования, также не увенчался успехом.

Отсутствие у пациента подтвержденного генетического диагноза, имеющего фенотипическое сходство с одной из форм НМСН, требовало уточнения ранее полученных данных ЭМГ для проведения прицельного поиска возможной мутации. Результаты нейрофизиологического исследования были пересмотрены, и в связи с рядом особенностей была поставлена под сомнение однозначность вывода о демиелинизирующем типе полинейропатии (см. таблицу). Оказа-

лось, что в 1-м исследовании были использованы нормативные параметры без учета возрастных особенностей (СРВ для нервов рук ≥ 50 м/с и ног ≥ 40 м/с), обнаружено значительное снижение амплитуды М-ответов для исследованных мышц кисти и стопы при отсутствии характерной для демиелинизации дисперсии ответов. Отсутствие спонтанной активности могло быть связано как с методическими сложностями обследования ребенка в возрасте до 1 года, так и с ранней стадией болезни, при которой денервация обнаруживается в самых дистальных мышцах, в данном случае — в пораженных мышцах стопы, которые не были тестированы. Кроме того, при столь выраженных изменениях функционального состояния периферических нервов терминальная латентность была увеличена значительно меньше, чем это отмечается обычно при демиелинизирующих формах НМСН. Таким образом, моторные и сенсорные нарушения в большей степени соответствовали аксональному типу нейропатии у данного пациента уже на самых ранних этапах развития болезни.

ЭМГ-исследование через 2 года (в возрасте 2 лет 9 мес) подтвердило аксональный тип нарушения с прогрессирующим падением амплитуды М-ответов. СРВ по сравнению с предыдущим исследованием остались практически на том же уровне (хотя относительно возрастных норм можно было обсуждать наличие демиелинизации нервов), исчезли ответы с атрофированных мышц стоп. Предполагаемому аксональному типу соответствовала спонтанная активность мышечных волокон. Было высказано предположение о НМСН аксонального типа с поражением моторных и сенсорных нервных волокон.

Особенности данных игольчатой ЭМГ и повышение уровня КК, в определенный момент направившие диагностический поиск в сторону первично-мышечной патологии с дистальным распределением мышечных симптомов, были рассмотрены без учета того, что изменения с наличием ПДЕ уменьшенной длительности и малой амплитуды при врожденных неврологических и нейрональных изменениях часто отражают малоэффективную реиннервацию [19–21], а спонтанная активность в виде ПФ и ПОВ у детей при подобных состояниях регистрируется в 35 % случаев и часто отличается меньшей выраженностью. Перечисленные особенности следует всегда учитывать и рассматривать в совокупности с данными анализа СРВ, что и было сделано в последующем с пересмотром диагноза в пользу аксональной моторно-сенсорной нейропатии. В случаях, когда возникают сложности в интерпретации данных ЭМГ, особенно если у младенца при наличии симптомов нейропатии и дыхательных нарушений в первых исследованиях не выявляются изменения проведения по моторным и сенсорным волокнам конечностей, повторное исследование помогает выявить нейропатические изменения.

Для расширенного поиска мутаций в генах, ответственных за возникновение НМЧН, проведено экзомное секвенирование на платформе Illumina Next-Seq 500 с применением метода таргетного обогащения ДНК TruSightOne V1.1. Обработку полученных данных и анализ мутаций проводили с использованием собственной биоинформатической платформы, разработанной в клинике.

В результате были выявлены 2 мутации в гене *IGHMBP2* в компаунд-гетерозиготном состоянии: описанная ранее миссенс-мутация с.1616C>T (р. Ser539Leu) в экзоне 11 и обнаруженная делеция со сдвигом рамки считывания с.2601_2602delGA в экзоне 13 впервые. Поставлен диагноз врожденной аксональной полинейропатии, обусловленной мутациями в гене *IGHMBP2*.

Исследования последних лет показали, что кодируемый геном *IGHMBP2* белок относится к семейству аденозинтрифосфатзависимых хеликаз [22, 23], играющих важную роль в процессе репликации ДНК и трансляции белковой молекулы. Белок состоит из 993 аминокислот, формирующих 3 домена [24]. Большинство мутаций, обнаруженных в гене *IGHMBP2*, нарушают аминокислотную последовательность хеликазного белкового домена, однако не обнаружено четкой корреляции локализации и типа мутации с фенотипом заболевания.

До недавнего времени мутации в гене *IGHMBP2* рассматривали исключительно как приводящие к развитию спинальной амиотрофии с респираторным дистрессом — параличом диафрагмы (spinal muscular atrophy with respiratory distress, SMARD1). В последующем появились сообщения о мутациях в гене *IGHMBP2* у пациентов, у которых с младенчества имеются слабость и атрофия мышц дистальных отделов рук и ног, арефлексия и нарушение чувствительности при отсутствии нарушения дыхания и функций диафрагмы. Описаны 2 sibca от гетерозиготных родителей с новой гомозиготной мутацией в гене *IGHMBP2* [25], 5 больных из 3 семей с ранней аксональной моторно-сенсорной полинейропатией, выраженной дистальной атрофией мышц рук и ног, у которых генетическое исследование выявило мутации в гене *IGHMBP2* [26]. Авторы подчеркивают, что в отличие от фенотипа при SMARD1, у 4 пациентов не выявлены нарушения дыхательной функции ни в дебюте, ни в возрасте установления диагноза (14, 18, 22 и 37 лет соответственно); только у 1 пациента был отмечен дыхательный дистресс. В 2013 г. представлено детальное описание ребенка с прогрессирующей аксональной нейропатией с мутациями в гене *IGHMBP2* [27].

При рассмотрении 8 генетически доказанных случаев спинальной амиотрофии с параличом диафрагмы в гене *IGHMBP2* было предложено переквалифицировать диагноз врожденной полинейропатии с параличом диафрагмы [28]. В качестве основного аргумента

приведены данные гистологического исследования икроножного нерва, выявившие значительные изменения миелинизированных волокон и стержней аксонов у всех обследованных больных, а также отсутствие изменений клеток передних рогов спинного мозга и макроглии в 2 исследованных случаях. Следует отметить, что имеется сообщение об обратном пересмотре диагноза у пациентки 12 лет 8 мес с дыхательной недостаточностью, требующей круглосуточной поддержки, с врожденной нейропатии на спинальную амиотрофию в результате выявления мутации в гене *IGHMBP2* [29]. При обсуждении причины изменения диагноза указывали на то, что дыхательные нарушения со слабостью диафрагмы были отмечены уже на 7-й день после рождения и в конечном итоге привели к наложению трахеостомы в возрасте 4 мес.

Сегодня в литературе описаны 22 пациента из 15 семей с НМЧН 2S типа с мутациями в гене *IGHMBP2* [15, 25–27] без учета больных с пересмотренным диагнозом [28].

Это позволило сформировать основные представления об особенностях клинических проявлений обсуждаемого генетического варианта НМЧН с мутацией в гене *IGHMBP2*: в большинстве случаев заболевание манифестирует в 1-ю декаду жизни (в возрасте 1–10 лет) с гипотонии, задержки темпов моторного развития и появления степпажной походки. По мере прогрессирования заболевания у части больных формировались эквиноварусная деформация стоп и слабость мышц верхних конечностей. У ряда пациентов присутствовали сколиоз и незначительная слабость проксимальных мышц конечностей. У всех больных отсутствовали сухожильные рефлексы и были нарушения чувствительности в дистальных отделах конечностей. Аномальную форму языка по типу «тромбоподобного» имели 3 пациента [15]. У 21 из 22 обследованных отмечали изолированную моторно-сенсорную нейропатию. Только у 1 больного обнаружена дыхательная недостаточность I степени, обусловленная умеренно выраженным парезом диафрагмы. У большинства описанных в литературе пациентов прогрессирование заболевания было умеренным. Лишь 6 (27 %) из 22 больных утратили способность к самостоятельной ходьбе во 2-м десятилетии жизни. При развитии в раннем возрасте дыхательной недостаточности степень ее выраженности была существенно меньше по сравнению с пациентами с SMARD1. Большинство больных SMARD1 погибают на первом году жизни именно из-за дыхательной недостаточности вследствие врожденной атрофии диафрагмы.

Заключение

Таким образом, симптомы представленного случая, как и у большинства описанных в литературе больных с НМЧН 2S типа, манифестировали на первом году жизни с мышечной гипотонии дистальных

отделов конечностей и задержки темпов моторного развития. По мере развития патологического процесса сформировались деформации кистей и стоп, гипермобильность лучезапястных, межфаланговых и голеностопных суставов, стали очевидными чувствительные нарушения по полиневритическому типу. Клинических признаков нарушения дыхания и слабости диафрагмы к моменту осмотра и генетического обследования пациента не обнаружено.

Клинико-электронейромиографические данные больного, а также наличие мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *IGHMBP2*, выявленных в результате проведения экзомного секвенирования, позволили установить окончательный диагноз НМСН 2S типа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dyck P.J., Chance P., Lebo R., Carney J.A. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: *Peripheral Neuropathy*. By eds.: P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin, P.A. Low, J.F. Poduslo. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993. Pp. 1094–1136.
2. Reilly M.M., Shy M.E. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:304–14. DOI: 10.1136/jnnp.2008.158295. PMID: 19917815.
3. Klein C.J., Duan X., Shy M.E. Inherited neuropathies: clinical overview and update. *Muscle Nerve*. 2013;48(4):604–22. DOI: 10.1002/mus.23775. PMID: 23801417.
4. Saporta M.A., Shy M.E. Inherited peripheral neuropathies. *Neurol Clin* 2013;31(2):597–619. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.01.009. PMID: 23642725.
5. Shy M.E., Patzko A. Axonal Charcot–Marie–Tooth disease. *Curr Opin Neuro*. 2011;24:475–83. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834aa331. PMID: 21892080.
6. Harel T., Lupski J.R. Charcot–Marie–Tooth disease and pathways to molecular based therapies. *Clin Genet* 2014;86(5):422–31. DOI: 10.1111/cge.12393. PMID: 24697164.
7. <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>.
8. Timmerman V., Strickland A.V., Züchner S. Genetics of Charcot–Marie–Tooth (CMT) disease within the frame of the human genome project success. *Genes (Basel)* 2014;5(1):13–32. DOI: 10.3390/genes5010013. PMID: 24705285.
9. Bird T.D. Charcot–Marie–Tooth hereditary neuropathy overview. In book: *Gene Reviews*. By eds.: R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger et al. Seattle: University of Washington, 1993. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>.
10. Braathen G.J. Genetic epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;(193):iv–22. DOI: 10.1111/ane.12013. PMID: 23106488.
11. Tazir M., Hamadouche T., Nouioua S. et al. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot–Marie–Tooth diseases: an update. *J Neurol Sci* 2014;347(1–2):14–22. DOI: 10.1016/j.jns.2014.10.013. PMID: 25454638.
12. Rossor A.M., Polke J.M., Houlden H., Reilly M.M. Clinical implications of genetic advances in Charcot–Marie–Tooth disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9(10):562–71. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.179. PMID: 24018473.
13. Bombelli F., Stojkovic T., Dubourg O. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurol* 2014;71(8):1036–42. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.629. PMID: 24957169.
14. Maystadt I., Zarhrate M., Landrieu P. et al. L. Allelic heterogeneity of SMARD1 at the IGHMBP2 locus. *Hum Mutat* 2004;23(5):525–526. PMID: 15108294.
15. Cottenie E., Kochanski A., Jordanova A., et al. Truncating and missense mutations in IGHMBP2 cause Charcot–Marie–Tooth disease type 2. *Am J Hum Genet* 2014;95(5):590–601. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.10.002. PMID: 25439726.
16. Martinez A.C., Perez Conde M.C., del Campo F. et al. Sensory and mixed conduction velocity in infancy and childhood. I. Normal parameters in median, ulnar and sural nerves. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1978;18(6):487–504. PMID: 743936.
17. Gamstorp I. Normal conduction velocity of ulnar, median and peroneal nerves in infancy, childhood, and adolescence. *Acta Paediatr Scand* 1965;146:68–76. PMID: 14043521.
18. Parano E., Uncini A., De Vivo D.C., Lovelace R.E. Electrophysiologic correlates of peripheral nervous system maturation in infancy and childhood. *J Child Neurol* 1993;8(4):336–8. PMID: 8228028.
19. Gardner-Medwin D., Hudgson P., Walton J.H. Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence. *J Neurol Sci* 1967;5(1):121–58. PMID: 60617456.
20. Carleton M., Brown W.F. Changes in motor unit populations in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42(1):42–51. PMID: 216781.
21. Kuntz N.L., Gomez M.R., Daube J.R. EMG in spinal muscular atrophy. *Neurology* 1980;20:1002–8.
22. de Planell-Saguer M., Schroeder D.G., Rodicio M.C. et al. Biochemical and genetic evidence for a role of IGHMBP2 in the translational machinery. *Hum Mol Genet* 2009;18(12):2115–26. DOI: 10.1093/hmg/ddp134. PMID: 19299493.
23. Guenther U.P., Handoko L., Lagerbauer B. et al. IGHMBP2 is a ribosome-associated helicase inactive in the neuromuscular disorder distal SMA type 1 (DSMA1). *Hum Mol Genet* 2009;18(7):1288–300. DOI: 10.1093/hmg/ddp028. PMID: 19158098.
24. Lim S.C., Bowler M.W., Lai T.F., Song H. The IGHMBP2 helicase structure reveals the molecular basis for disease causing mutations in DMSA1. *Nucleic Acids Res* 2012;40(21):11009–22. DOI: 10.1093/nar/gks792. PMID: 22965130.
25. Wagner J.D., Huang L., Tetreault M. et al. Autosomal recessive axonal polyneuropathy in a sibling pair due to a novel homozygous mutation in IGHMBP2. *Neuromuscul Disord* 2015;(10):794–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.07.017. PMID: 26298607.
26. Schottmann G., Jungbluth H., Schara U. et al. Recessive truncating IGHMBP2 mutations presenting as axonal sensorimotor neuropathy. *Neurology* 2015;84(5):523–31. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001220. PMID: 25568292.
27. Gitiaux C., Bergounioux J., Magen M. et al. Diaphragmatic weakness with progressive sensory and motor polyneuropathy: case report of a neonatal IGHMBP2-related neuropathy. *J Child Neurol* 2013;28(6):787–90. DOI: 10.1177/0883073812450209. PMID: 22791546.
28. Pitt M., Houlden H., Jacobs J. et al. Severe infantile neuropathy with diaphragmatic weakness and relationship to SMARD1. *Brain* 2003;126(12):2682–92. DOI: 10.1093/brain/awg278. PMID: 14506069.
29. Appleton R.E., Hubner C., Grodman K., Varon R. Congenital peripheral neuropathy presenting as apnoea and respiratory insufficiency: spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Dev Med Child Neurol* 2004;46(8):576. DOI: 10.1017/S0012162204000970. PMID: 15287252.

Отчет о V Международном конгрессе по миологии

14–18 марта 2016 г. в г. Лионе (Франция) при поддержке организации AFM-Téléthon состоялся V Международный конгресс по миологии. За время, прошедшее с последнего конгресса в 2011 г., отмечены значительные успехи в понимании патофизиологических механизмов и генетических основ болезней мышц, что определило появление терапевтических разработок на уровне новых клинических испытаний. В конгрессе приняли участие более 800 приглашенных, включая ведущих специалистов со всего мира. В 70 докладах и 450 постерных сообщениях были представлены результаты последних фундаментальных и клинических исследований.

На церемонии открытия во вступительном слове L. Schaeffer (Франция) сделал акцент на международную консолидацию усилий в научных исследованиях на примере многопрофильного альянса MyoNeurALP. Этот альянс объединяет узкоспециализированные лаборатории и центры не только на территории Франции, но и по всему миру, где проводят более 300 биопсий мышц в год и выделяют более 50 тыс. клеточный линий. Все это способствует консолидации высококвалифицированных специалистов по всему миру, открывает безграничные возможности для исследовательской работы и дает пациентам надежду получить лечение в кратчайшие сроки. Необходимость последнего стала очевидна после выступления президента Общества миологов Н. Lee Sweeney (США), который с сожалением констатировал, что для препаратов с положительными результатами во II фазе клинических испытаний при миодистрофии Дюшенна (МДД) не выявлено достоверных результатов в III фазе клинических исследований. Конгресс открыл Kenneth Fishbeck (США) докладом, посвященным обзору фундаментальных достижений за последние 30 лет с момента описания гена дистрофина.

В 1-й день на пленарной сессии выступления касались фундаментальных основ развития мышц и нервно-мышечных синапсов. Обсуждались новые аспекты развития и дифференцировки мышц, был представлен новый сигнальный путь, участвующий в эмбриональном миогенезе (С. Marcelle, Франция), отмечены ключевые регуляторы дифференцировки глоточных мышц, которые поражаются реже скелетных при миодистрофиях (S. Tajbakhsh, Франция). Представлены результаты исследований нервно-мышечного синапса у резистентных к левамизолу нематод *Caenorhabditis elegans* (J.-L. Bessereau, Франция), показана важная роль протеина α кар и системы убиквитин – протеасом в работе ацетилхолинового рецептора (М. Akaaboune, США), продемонстрирована роль генов, участвующих в работе нервно-мышечной передачи, что открывает

терапевтические горизонты в лечении нервно-мышечных заболеваний (S. Burden, США). На параллельных симпозиумах обсуждались роль транскрипционного фактора SOXF в постнатальной регуляции миогенеза у мышей (F. Relaix, Франция), новые аспекты активации нормальной регенерации мышц под влиянием стволовых клеток (B. Chazaud, Франция) и роли аутоантител в патогенезе миастении (S. Berrih-Aknin, Франция), оптимизация генной терапии МДД (T. Vanden Driessche, Бельгия), особенности и стратегия лечения врожденных форм миастении (H. Lochmüller, Великобритания, В. Eumard, Франция). Отдельная секция была посвящена митохондриальной регуляции нервно-мышечной передачи (S. Hashemolhosseini, Германия), роли GDF-15 и FGF-21 в диагностике митохондриальной патологии (С. Jimenez-Mallebrera, Испания) и дефицита комплекса I при митохондриальных нарушениях (A. Rötig, Франция). На секции метаболических болезней представлены клинические примеры и подходы к лечению широкого спектра гликогенозов мышц и дислипидемий с поражением мышц (J. Vissing, Дания, Р. Laforêt, Франция). Живую дискуссию с критическими замечаниями вызвал доклад A. van der Ploeg (Нидерланды) с описанием роли транскрипционного фактора Pax7 в активации миосателлитов в качестве нового подхода в лечении болезни Помпе.

Пленарные сессии во 2-й день мероприятия ознаменовались обзором последних тенденций в лечении миопатий, обсуждением новых перспектив терапии, основанной на антисмысловых олигонуклеотидах не только при МДД, но и при других нервно-мышечных болезнях, спинальных амиотрофиях (СМА) (M. Wood, Великобритания, A. Goyenvallé, Франция), рекомбинантных аденоассоциированных вирусах (ААВ) при МДД (С. Le Guiner, Франция). Подведены итоги комбинированной симптоматической терапии животных с МДД (комбинированного применения креатина, зеленого чая, мелатонина, пентоксифиллина, виагры и др.). Особо был отмечен положительный эффект применения тамоксифена, который уже более 30 лет используется в лечении рака молочной железы (O. Dorchies, Швейцария). Представлены предварительные положительные результаты II фазы открытого клинического исследования высоких доз препарата трегалоза при окулофарингеальной мышечной дистрофии с мутациями в гене *PABPN1* (Z. Argov, Израиль) и первого клинического исследования в группе SEPNI-ассоциированных миопатий препаратом ацетилцистеином (стадия SELNAC) (A. Ferreira, Франция), перспективность которых сегодня остается неясной. I. Nishino (Япония) представил схему патогенеза GNE-миопатии (миопатия Нонака/миопатия с включениями 2) и дан-

ные II–III фаз клинических исследований эффективности различных моносахаридов (SiaLac, NeuAc, ManNAc), которые в высоких дозах предположительно компенсируют метаболические дефекты и предотвращают прогрессирование GNE-миопатии. Окончательные результаты терапии будут представлены в соответствующей публикации. На параллельных симпозиумах обсуждались проблемы дистрофических миотоний (ДМ), поясно-конечностных мышечных дистрофий (ПКМД), лице-лопаточно-плечевой миопатии (ЛЛПМ) и воспалительных миопатий. На секции ДМ описан модификатор *Staufen1*, который обеспечивает стабильность матричной РНК; активность *Staufen1* коррелирует с тяжестью и спектром клинических проявлений ДМ 1-го типа (B. Jasmin, Канада). Показаны новые точки приложения в лечении ДМ 1-го типа в виде нейтрализации РНК-токсичности (AAV-MBNLΔCT) для снижения экспансии CUG (D. Furling, Франция). На секции ПКМД представлен новый вариант ПКМД IX (OMIM: 616812) с фенотипом тяжелой сердечной аритмии и проксимального поражения скелетной мускулатуры с мутацией в гене *POPDC1* (T. Brand, Великобритания), рассмотрен проект MYO-SEQ для оптимизации диагностического поиска и ДНК-диагностики известных форм ПКМД (V. Straub, Великобритания), показана эффективность лечения с помощью AAV (rAAV2/9) у мышей с мутацией в гене *FKRP* (p. L276I) при условии строгого контроля экспрессии гена для получения положительного результата (I. Richard, Франция). Особое внимание привлекла секция по ЛЛПМ с докладами о возможном континууме 2 ранее описанных форм ЛЛПМ (S. Sacconi, Франция; S. van der Maarel, Нидерланды) и сообщением R. Tupler (США), в котором были представлены 530 больных из 176 семей с отсутствием у части больных (137 семей) с 4–8 повторами D4Z4-корреляции степени тяжести симптомов пациента и его родителей; более того, в 15 % семей были поражены несколько sibсов только в одном поколении, что создавало впечатление аутосомно-рецессивного наследования. Больные с 1–3 повторами D4Z4 имели фенотип ЛЛПМ с утяжелением в нисходящих поколениях, в 60,4 % семей описаны мутации *de novo* и у 12 % родители были асимптомными носителями. Все это в сочетании с атипичными формами ЛЛПМ в 32 % случаев крайне затрудняет диагностику и проведение корректного медико-генетического консультирования в семьях. В категории воспалительных миопатий уточнена классификация (O. Benveniste, Франция) миозит-специфических аутоантител, аллелей HLA (anti-SRP, anti-HMGCR, II HLA DRB1*11:01) и роль употребления статинов/грибов как провоцирующего фактора иммуноопосредованных некротизирующих миопатий (A. Mammen, США), а также представлен новый подход к лечению миозита с включениями с II–III клинического исследования препарата BYM338 (Bimagrumab),

который предотвращает атрофию мышц (I. Nishino, Япония).

На 3-й день конгресса внимание было сфокусировано на последних достижениях в миологии, изучении СМА и полинейропатий. На пленарной сессии по достижениям в миологии отмечена важная роль сигнального пути TGF- β в регуляции роста скелетных мышц, ингибирование которого галофугином приводит к увеличению мышечной массы и силы мышц (H. Amthor, Франция). Президент миологов H. Lee Sweeney (США) в обобщающем докладе по лечению МДД отметил, что тест 6-минутной ходьбы нельзя считать оптимальным и требуется разработка новых критериев оценки, а провал клинических испытаний препаратов в III фазе мог быть связан именно с несостоятельностью этого теста. В докладе также обсуждались новые подходы комбинированного лечения препаратами PDE5- и NF- κ B-ингибиторов с разбором точек их приложения, что открывает новые горизонты в лечении МДД. A. Buj-Bello (Франция) представила обнадеживающий вариант генотерапии на животных с центронукулярной миопатией посредством AAV (AAV8). Несомненный успех достигнут в лечении СМА. R. Finkel и J. Mendel (США) резюмировали комбинированный подход в лечении СМА различными препаратами (антисмысловой олигонуклеотид nusinersen – II–III фазы клинических исследований, малые молекулы RO6885247 – I фаза и LMI070 – I–II фазы, нейропротекторы olesoxime – II–III фазы, укрепление мышц СК-2127107 – II фаза, генотерапия scAAV9-SMN – I фаза и др.), представив динамику развития ребенка со СМА 1-го типа с грубым двигательным дефицитом в 3 мес и фактом самостоятельной ходьбы на 20-м месяце жизни после лечения. O. Biondi (Франция) продемонстрировал положительную динамику состояния мышечной массы со СМА 2-го и 3-го типов при ежедневной дозированной физической нагрузке.

На параллельных симпозиумах обсуждались различные аспекты ламинопатий (E. Gomes, Португалия; J.-M. Leger, Франция; S. Attarian, Франция), старения мышц (M. Sandri, Италия; G. Butcher-Browne, Франция; E. Perdiguero, Испания) и лечения СМА, бокового амиотрофического склероза AAV у мышей (AAV10-SOD1, ALS-FTD, AAV9-SMN) с разбором патофизиологических особенностей состояний. На секции полинейропатий были представлены патогенетический механизм наследственных моторно-сенсорных полинейропатий с мутациями в генах белков теплового шока (V. Timmerman, Бельгия) и особенности иммуномодулирующего лечения при хронических дизиммунных нейропатиях, где в 1-й линии терапии при синдроме Льюиса–Самнера одинаково эффективны кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины (J.-M. Leger, Франция). S. Attarian (Франция) представил обзор способов лечения наследственных моторно-сенсорных полинейропатий без клинически значимых

эффектов, за исключением комбинированного препарата РХТ3003, показавшего положительный результат в II фазе клинических исследований.

В 4-й день были представлены сообщения по кардиомиопатиям (М.Т. Sanchez, Испания), подходам в генотерапии патологии сердца (L. Carrier, Германия), трансплантации стволовых клеток в миокард (P. Menasche, Франция), синдрому внезапной смерти при мышечных заболеваниях (K. Wahbi, Франция) и правильному ведению сердечной патологии у больных с МДД (J. Bourke, Франция). На параллельных секциях обсуждалась роль метаболизма гликофинголипидов в развитии бокового амиотрофического склероза с возможностью разработки нового лечения (A. Henriques, Франция), рассмотрена стратегия терапии с помощью программирования плюрипотентных стволовых клеток различными препаратами, например, метформином при ДМ 1-го типа на II фазе клинических исследований (C. Martinat, Франция).

В перерывах проходили дополнительные сателлитные секции: «Каковы алгоритмы диагностики у паци-

ентов без диагноза?», «Необходимость ранней диагностики для лечения МДД» с рассмотрением широкого спектра вопросов, включая скрининг креатинкиназы у детей, «Уроки МДД для проведения клинических исследований» (L. Servais, Франция) с возможностью использования количественной магнитно-резонансной томографии мышц как более надежного метода оценки, чем тест 6-минутной ходьбы для анализа эффективности лечения МДД (P. Carlier, Франция); «Ведение пациентов со СМА» (F. Muntoni, Англия); «GNE-миопатия» (A. Behin, Франция). Во время перерывов между секциями шли горячие дискуссии участников конгресса с авторами постерных сообщений.

Следует отметить максимально продуктивное использование времени конгресса, четко проработанную программу всех мероприятий, высокий уровень докладов и широкий спектр освещенных вопросов, который позволил получить исчерпывающие ответы по всем интересующим темам.

Материал подготовил С.А. Курбатов

Отчет о конференции «Поясно-конечностные мышечные дистрофии: от осмотра до диагноза»

29–30 апреля 2016 г. в Москве под эгидой Общества специалистов по нервно-мышечным болезням (ОНМБ) состоялась научно-практическая конференция «Поясно-конечностные мышечные дистрофии: от осмотра до диагноза». В ней приняли участие 112 специалистов из разных городов России, а также зарубежные коллеги. Открывая конференцию, председатель ОНМБ проф. С.С. Никитин подчеркнул необходимость консолидации усилий специалистов, участвующих в диагностике нервно-мышечных болезней и, в частности, поясно-конечностных мышечных дистрофий (ПКМД). В ходе конференции были представлены доклады о современном состоянии диагностики ПКМД, подготовленные российскими специалистами, а также приглашенными экспертами – руководителем международной миологической школы Andoni Urtizberea (Франция) и ведущим специалистом по визуализации мышц Pierre Carlier (Бельгия).

В своем докладе по современной классификации ПКМД А. Urtizberea кратко остановился на истории вопроса и с прискорбием сообщил, что 21 апреля 2016 г. в возрасте 93 лет скончался английский невролог сэр John Walton, один из основоположников классификации миопатий, представленной еще в 1954 г. А. Urtizberea отметил значительные успехи, достигнутые в ДНК-диагностике ПКМД в последние годы и показавшие преимущества перед другими методами диагностики. Он также отметил, что в связи с прогрессом в данной области выявляется все больше проблем в классификации ПКМД. В настоящее время известно множество генов, которые могут детерминировать как миопатии, так и миодистрофии с крайне схожими фенотипами, достоверно различимые при биопсии, при том, что на сегодняшний день она не на первой линии в диагностике ПКМД. А. Urtizberea предложил не делать поспешных выводов и не торопиться пересматривать действующую классификацию. Он подчеркнул, что клинический анализ остается ключевым в диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний, без которого теряют свое значение электромиография (ЭМГ), магнитно-резонансная томография (МРТ), биопсия и даже современные методы ДНК-диагностики. Это тем более важно, так как секвенирование нового поколения (СНП) выявляет генетические дефекты при ПКМД меньше чем в 50 % случаев, что развеивает миф о безграничных возможностях современных молекулярных методов диагностики. А. Urtizberea рассказал о бесплатной программе ALDA (Automated LGMD Diagnostic Assistant) для диагностики ПКМД и рекомендовал критично оценивать полученные результаты. В другом своем докладе

А. Urtizberea остановился на перспективах лечения миопатий, отметив появление новых препаратов, проходящих клинические испытания в миологии. Это диктует необходимость достоверной оценки результатов лечения, причем с правильным пониманием термина «лечение», где в зависимости от типа и стадии болезни ожидаемый эффект различен. На примере курабельных миопатий доктором А. Urtizberea были рассмотрены случаи верной постановки задач перед клиницистом и диагностом, современные подходы лечения и методы оценки полученных результатов.

Генетик В.П. Федотов (Воронеж) представил доклад по аллельной гетерогенности ПКМД с мутациями в гене дисферлина, сделав акцент на перекрытии фенотипов: дистальной миопатии Миоши и ПКМД 2В, а также на ошибке при диагностике самой частой формы аутосомно-рецессивной миодистрофии – ПКМД 2А. Широкий спектр морфогистохимических изменений при ПКМД продемонстрировал проф. В.С. Сухоруков (Москва), обратив особое внимание на обязательное условие правильной постановки задачи при диагностической биопсии. Результаты собственных исследований по данным МРТ мышц у 57 больных с разными формами ПКМД представили Д.В. Влодавец и Д.О. Казаков (Москва), сопоставив свои результаты с принятыми паттернами изменений, описанными в литературе. Особенности и сложности диагностики нетипичных случаев ПКМД были рассмотрены в докладе генетика С.А. Курбатова (Воронеж), который продемонстрировал важность совместных усилий миологов из Турку (Финляндия), Москвы и Воронежа, что в конечном итоге позволило прийти к правильному заключению о диагнозе и своевременно провести профилактику летальных осложнений вотягощенных семьях. Алгоритмы диагностики ПКМД подробно осветила И.В. Шаркова (Москва), остановившись на основных и второстепенных клинических и параклинических признаках. Вопросы воспалительных болезней мышц в свете дифференциальной диагностики ПКМД детально рассмотрела ревматолог А.Н. Хелковская-Сергеева (Москва), также подчеркнув необходимость тесного взаимодействия неврологов, нейрофизиологов, специалистов по МРТ, морфологов и, конечно, генетиков. На конкретных примерах были продемонстрированы последствия отсутствия диалога между специалистами для пациентов, у которых ошибочно диагностировали воспалительные миопатии или ПКМД.

Второй день конференции открыл Р. Carlier (Бельгия) докладом по современным возможностям МРТ мышц, которые привели к возникновению новых ко-



Слева направо: Антони Уртизберия, С.С. Никитин, Пётр Карлье, Д.В. Владовец



Мастер-класс по электромиографии, в центре С.Г. Николаев



К.Е. Карпачева, Пётр Карлье, И.В. Хорошая, С.С. Никитин, Е.С. Наумова, Д.О. Казаков, С.А. Волик, С.А. Курбатов, Ю.А. Шпилевская

личественных способов МРТ-оценки и спектроскопии мышц, что позволило оценивать эффективность лечения на различных стадиях болезни. Это открывает широкие возможности метода МРТ в клинических исследованиях. Р. Carlier сообщил о разработке новой программы по сегментации мышц, которая, в свою очередь, упростит оценку МРТ-паттернов мышц, оптимизирует диагностический поиск и установление нозологических форм ПКМД.

Современные возможности различных вариантов СНП при нервно-мышечных болезнях осветила проф. Е.Л. Дадали (Москва). На метод СНП возлагается основная надежда в дифференциальной диагностике ПКМД. При этом клинический анализ, ЭМГ, МРТ, биохимические и морфологические методы остаются важными методами на первичном этапе диагностики нервно-мышечных заболеваний и не должны противопоставляться СНП. Частое выявление неописанных мутаций/полиморфизмов методами СНП может привести к спекулятивным суждениям при отсутствии верно сформированного синдрома. Обсуждение темы СНП продолжили В.Д. Влодавец и Д.А. Решетов (Москва), представив нетипичные случаи ПКМД, в которых клинические и МРТ-данные не позволили установить нозологическую форму патологии и только СНП раскрыло суть представленных фенотипов. Однако такие случаи, как ПКМД 2А с сегрегацией заболевания по вертикали требуют серьезного осмысления и обоснования полученных результатов. Как отметил Д.А. Решетов, отсутствие точных данных о том, сколько сотен неописанных миссенс- и других мутаций с неизвестным клиническим значением встречается после проведения СНП у здорового человека, подчеркивает обязательность союза генетика и клинициста в экспертной команде, без чего результат может быть непредсказуемым.

В перерывах все желающие по установленной ОНМБ традиции смогли принять участие в мастер-классе по клинической ЭМГ, который провел С.Г. Николаев (Владимир). Были продемонстрированы стандартные методы диагностики при нервно-мышечных патологиях, а также представлены обновленные про-

граммы основного отечественного производителя электромиографического оборудования фирмы «Нейрософт» (Иваново).

При демонстрации клинических наблюдений аудитория обсудила семейный случай миопатии Бетлема, представленный В.П. Федотовым. Стертость проявления в дебюте болезни у пробанда и наличие типичных проявлений у его отца в очередной раз показали необходимость осмотра всех членов семьи и составления родословной, что иногда позволяет предположить диагноз до проведения СНП. Многие ПКМД с аутосомно-доминантным типом наследования часто трудно распознать без осмотра родителей, при отсутствии на ранних стадиях заболевания типичных проявлений и при наличии неомутаций (~30 %), требуя настороженности и повторных осмотров неверифицированных больных. В сообщении С.А. Курбатова была продемонстрирована необходимость корректного сопоставления и оценки результатов ЭМГ, МРТ и компьютерной томографии мышц и биопсии в случаях ПКМД с миогенным или нормальным паттерном. Неверная постановка задачи обследования и ошибки в интерпретации результатов как основные причины задержки диагностики гликогеноза 2-го типа (болезни Помпе) в свете дифференциальной диагностики ПКМД были представлены в докладе проф. С.С. Никитина. В завершении конференции К.Е. Карпачева продемонстрировала бесплатную программу помощи врачам в диагностике и скрининге болезни Помпе на территории России по сухому пятну крови (бесплатная горячая линия тел. 8-800-100-24-94).

Особенностью конференции, по мнению всех присутствующих, была доброжелательная и непринужденная атмосфера, что определило активность зала в дискуссиях и обсуждениях в перерывах. Конференция была проведена на высоком организационном уровне с максимально эффективным использованием отведенного времени с четко проработанной программой всех выступлений.

Материал подготовил С.А. Курбатов

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Статьи, не соответствующие ниже приведенным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

1. Статьи принимаются в электронном виде (в формате doc, docx).

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

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

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Статья должна быть подписана всеми авторами.

В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов), с которыми 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 и английском 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 – не более 2000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов на русском и английском языке должно составлять от 3 до 10.

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 в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б»

и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи.

- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.
- Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы указываются в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерения даются в системе СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование не общепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

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

- Список литературы 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.

Обязательным для статей является указание **индексов DOI и PMID** при их наличии.

Пример:

Wolf W.A., Martin J.L., Kartje G.L. et al. Evidence for fibroblast growth factor² as a mediator of amphetamine-enhanced motor improvement following stroke. PLoS One 2014;9 (9):e108031. DOI:10.1371/journal.pone.0108031. PMID:25 229 819.

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

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 с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в НМБ» по адресу: info@neuromuscular.ru.