

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Клинико-иммунологические
особенности и подходы к терапии
миастении у пожилых**

**Кинезиотейпирование у пациентов
с начальной стадией синдрома
карпального канала**

**Воспалительная опухоль Кюттнера
как причина пареза подъязычного
нерва**

**Распространенность болезни Помпе
у пациентов с идиопатической
гиперкреатинкиназемией
и слабостью поясно-конечностных
мышц**

NEUROMUSCULAR

TOM 6

2 0 1 6

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 и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ
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 .

3 ^{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.Е. Ефремова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

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

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

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

Нервно-мышечные болезни.
2016. Том 6. № 3. 1–66

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколотр»

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

Артемко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (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 ФГБОУ ВО «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 ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр 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 ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «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» ФГБОУ ВО «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 консультацией 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 ФГБОУ ВО «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, ФГБОУ ВО «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, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

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

Since 2011, the journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific 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 NEUROMUSCULAR
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

3^{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.E. Efremova
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. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (PII No. ФС77-44264
dated 17 March 2011).*

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

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

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

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

Nervno-Myshechnye
Bolezni.
2016. Volume 6. No 3. 1–66

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Mediicolor LLC
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, Ministry of Health of Russia (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, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

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

Ilarioshkin 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 First 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)

- Rudenko Dmitry I.**, MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)
- Sanadze Aleksandr G.**, MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Moscow 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, Ministry of Health of Russia (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, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, 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 No 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. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital No 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 Valeriy M.**, MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Nikolaev Sergey 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 (Hendaye, France)
- Franssen Hessel**, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина*
Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы) 10
- Б.А. Абусуева, М.А. Евзельман, П.Р. Камчатнов, Х.Я. Умарова*
Эффективность применения препарата Целлекс® для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами 17
- Zoltan Lukacs, Paulina Nieves Cobos, Stephan Wenninger, Tracey A. Willis, Michela Guglieri, Marc Roberts, Rosaline Quinlivan, David Hilton-Jones, Teresinha Evangelista, Stephan Zierz, Beate Schlotter-Weigel, Maggie C. Walter, Peter Reilich, Thomas Klopstock, Marcus Deschauer, Volker Straub, Wolfgang Müller-Felber, Benedikt Schoser*
Распространенность болезни Помпе у пациентов с идиопатической гиперкреатинкиназемией и слабостью поясно-конечностных мышц (анализ 3076 случаев) 24

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.Г. Михайлюк, Н.Н. Спиринов, Е.В. Сальников*
Эффективность кинезиотейпирования у пациентов с начальной стадией синдрома карпального канала 28

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- И.В. Бородулина, В.В. Шведков*
Воспалительная опухоль Кюттнера как причина пареза подъязычного нерва: обзор литературы и описание клинического случая 36

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Материалы конференции «Новые технологии в диагностике и лечении болезней нервно-мышечной системы»** 43
- Консорциум по воспалительным нейропатиям Общества специалистов по болезням периферических нервов** 62

- ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ** 66

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>T.M. Alekseeva, V.D. Kosachev, A.N. Khalmurzina</i> Clinical and immunological features and treatment of myasthenia gravis in the elderly (review)	10
<i>B.A. Abusueva, M.A. Evzel'man, P.R. Kamchatnov, Kh. Ya. Umarova</i> Efficacy of Cellex in patients with mild cognitive impairment	17
<i>Zoltan Lukacs, Paulina Nieves Cobos, Stephan Wenninger, Tracey A. Willis, Michela Guglieri, Marc Roberts, Rosaline Quinlivan, David Hilton-Jones, Teresinha Evangelista, Stephan Zierz, Beate Schlotter-Weigel, Maggie C. Walter, Peter Reilich, Thomas Klopstock, Marcus Deschauer, Volker Straub, Wolfgang Müller-Felber, Benedikt Schoser</i> Prevalence of Pompe disease in 3.076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness	24

ORIGINAL REPORTS

<i>I.G. Mikhaylyuk, N.N. Spirin, E.V. Sal'nikov</i> Efficacy of kinesiotaping in patients with the initial signs of carpal tunnel syndrome	28
--	----

CLINICAL CASE

<i>I.V. Borodulina, V.V. Shvedkov</i> Küttner tumour as the cause of a hypoglossal nerve palsy: case report and literature review	36
---	----

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

Proceeding of the Conference "New diagnostic and treatment techniques in neuromuscular disorders"	43
Inflammatory Neuropathy Consortium of the Peripheral Nerve Society	62

INFORMATION FOR AUTHORS	66
--------------------------------------	----

Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы)

Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Альфия Наильевна Халмурзина eclipse2000@inbox.ru

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной особенностям диагностики, течения и лечения миастении у лиц пожилого возраста. Традиционно считается, что миастения чаще встречается у пациентов молодого и среднего возраста, однако в последние годы ряд авторов отмечают рост заболеваемости среди пожилых людей. Диагностика миастении у пожилых, как правило, вызывает трудности, а сопутствующие заболевания осложняют подбор лекарственной терапии, которая включает ингибиторы ацетилхолинэстеразы, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, внутривенные иммуноглобулины и плазмаферез. Тимэктомия в старших возрастных группах, за исключением случаев наличия тимомы, в силу побочных эффектов и отсутствия убедительной доказательной базы широко не проводится. Вопрос об эффективности различных методов терапии миастении у пациентов пожилого и старческого возраста и оптимальных подходах к лечению этой категории пациентов остается до конца не решенным.

Ключевые слова: миастения, пожилой возраст, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, тимома, тимэктомия, внутривенные иммуноглобулины, иммуносупрессивная терапия, миастенический криз

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-10-16

Clinical and immunological features and treatment of myasthenia gravis in the elderly (review)

T.M. Alekseeva, V.D. Kosachev, A.N. Khalmurzina

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

A literature review on the peculiarities of the diagnosis, course and treatment of myasthenia gravis in the elderly has been done. Despite the fact that myasthenia gravis is a disease of the young and middle-aged, in recent years, several authors observe an increased incidence among the elderly. A proper diagnosis in this age group tend to cause difficulties, and concomitant diseases complicate the choice of therapeutic approach which includes: acetylcholinesterase inhibitors, steroids, immunosuppressants, intravenous immunoglobulins and plasmapheresis. Thymectomy in older age groups, except for the presence of thymoma, due to side effects and the lack of a strong evidence base, is not widely held. The question of the effectiveness and optimal therapeutic approach of myasthenia gravis in elderly patients is still not fully resolved.

Key words: myasthenia gravis, elderly, acetylcholinesterase inhibitors, thymoma, Thymectomy, intravenous immunoglobulins, immunosuppressive therapy, myasthenic crisis

Миастения — аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, главным клиническим признаком которого является патологическая мышечная утомляемость, обусловленная аутоагрессией с образованием аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата [1, 2].

Актуальность исследования миастении у лиц пожилого возраста обусловлена тенденцией старения населения, которая прослеживается в последние десятилетия во всем мире. Согласно данным, представленным отделом народонаселения Организации Объединенных Наций (Population Ageing and Development, 2012), число людей в возрасте старше 60 лет в 2012 г. составляло 810 млн человек, а к 2050 г. это число вырастет до 2 млрд [3]. Таким образом, доля пациентов

старшей возрастной группы, обращающихся за помощью в лечебные учреждения, будет увеличиваться, что потребует более детального изучения особенностей течения широкого спектра заболеваний для своевременной диагностики и оказания квалифицированной медицинской помощи.

В настоящее время миастения, еще недавно считавшаяся заболеванием молодого и среднего возраста, все чаще дебютирует у лиц старшей возрастной группы, что было отмечено рядом авторов из России, Испании, Англии, Японии, Дании и Канады [4–9].

Причинами роста заболеваемости миастенией среди лиц пожилого возраста являются увеличение продолжительности жизни, повышение уровня диаг-

ностики и доступности медицинской помощи и др. [4–9].

Гендерные особенности миастении соответствуют таковым при аутоиммунной патологии в целом: в молодом возрасте миастения чаще встречается у женщин, и соотношение заболевших мужчин и женщин составляет около 1,0:3,8. Однако у пациентов старше 50 лет это соотношение становится практически равным — 1,00:0,85 [10]. Кроме того, в молодом возрасте миастения у мужчин манифестирует в среднем на 10 лет позднее, а 2-й возрастной пик для обоих полов находится в промежутке между 70 и 80 годами [11].

Старение и особенности иммунной системы лиц пожилого возраста

В настоящее время предложено более 200 теорий старения, что указывает на значимость данной проблемы, а также на сложности ее решения [12]. Старение — феномен, ведущий к истощению резервов систем организма на всех уровнях, включая молекулярный, клеточный, органный, что ведет к изменениям их структуры и функционирования. В частности, в течение жизни изменениям подвергается как врожденный, так и адаптивный иммунитет, что обуславливает наличие вялотекущего воспалительного процесса и снижение эффективности иммунного ответа на новые инфекционные агенты, канцерогенный процесс и эндогенное повреждение тканей [13]. Это позволяет говорить о развитии инволютивно обусловленного иммунодефицита.

Известно 2 типа физиологического иммунодефицита, связанных с возрастом: иммунодефицит раннего постнатального возраста и иммунодефицит при старении. О возникновении последнего можно судить в большей степени по клиническим проявлениям, чем по лабораторным показателям. Наиболее значимыми изменениями в иммунной системе, происходящими с возрастом, считаются инволюция тимуса и снижение пула Т-лимфоцитов. Максимальную относительную массу тимуса обнаруживают в возрасте 1 года, а максимальную абсолютную массу — в возрасте, предшествующем и сопутствующем половому созреванию (12–14 лет). Затем происходит неуклонное снижение массы тимуса. Ежегодно в молодости теряется около 3 % активной ткани тимуса, а в более пожилом возрасте — 1 %. Значительно уменьшаются численность тимоцитов и секреторная активность эпителиальных клеток тимуса [14].

Вклад в изменения иммунологических параметров в процессе старения также вносит снижение эндокринной активности вилочковой железы. Концентрация в сыворотке крови пептидного гормона тимулина, который вырабатывается исключительно вилочковой железой, после 60 лет резко снижается. Падение уровня гормонов тимуса с возрастом оказывает выраженное влияние на развитие Т- и В-лимфо-

цитов, отмечается ослабление способности привлекать клетки-предшественники [14, 15].

Изменения Т-клеток, ассоциированные с возрастом, включают: снижение числа наивных Т-клеток (клеток, которые еще не вступали в процесс распознавания чужеродных антигенов), обеднение субпопуляций Т-клеток, уменьшение экспрессии CD28, CD27 и CD40L, участвующих в активации Т-лимфоцитов, увеличение количества клеток памяти и эффекторных клеток, а также повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов [16]. Наивные Т-лимфоциты обеспечивают реакцию на патогены, прежде неизвестные иммунной системе организма. Суммарная численность Т-клеток памяти с возрастом постепенно увеличивается, достигая в преклонном возрасте до половины всех Т-лимфоцитов [14]. Увеличение пула Т-клеток памяти может привести к иммунной дисфункции с повышенной выработкой определенных иммунорегуляторных цитокинов. По мере старения тимуса возрастает количество Т-лимфоцитов внетимической дифференцировки, но такие клетки ограничены в способности создавать разнообразие Т-клеточных рецепторов и отбраковывать клетки с аутоагрессивной направленностью. Кроме того, происходит интенсивный апоптоз зрелых Т-лимфоцитов, что также рассматривается в качестве важнейшей характеристики старения иммунной системы человека [17].

Старение сопровождается существенными изменениями всех видов В-клеток и, как следствие, гуморальной иммунной функции. По аналогии с Т-лимфоцитами, при сохранении количества В-лимфоцитов меняется их качественный состав, увеличивается содержание клеток памяти [18]. Одной из особенностей гуморального иммунного ответа у лиц пожилого возраста является повышение концентрации аутоантител, специфичных к аутоантигенам, ДНК, тиреоглобулину, иммуноглобулинам [14]. В-лимфоциты могут подвергаться нерегулируемой поликлональной активации с утратой оптимального реагирования на конкретный антигенный стимул. В сыворотке лиц старшей возрастной категории выявляется широкий спектр аутоантител, направленных против отдельных белков, компонентов клеточной поверхности, структур ядра. Около 50 % лиц пожилого возраста имеют такие антитела [17].

Патогенез миастении и особенности клинической картины у пожилых пациентов

Основные проявления миастении связаны с нарушением иммунных механизмов, продукцией аутоантител, влияющих на нервно-мышечную передачу [19]. Современные достижения иммунохимии и молекулярной биологии позволяют выявлять все большее количество антигенных мишеней нейромоторного аппарата, против которых направлены различные антитела. Кроме специфичных аутоантител к мышечным аце-

тихолиновым рецепторам (АХР), которые обнаруживаются в сыворотке крови больных миастенией более чем в 80 % случаев, могут выявляться антитела к мышечной специфичной рецепторной тирозинкиназе (MuSK), антитела к белку LRP4. MuSK и LRP4 представляют собой белки постсинаптической мембраны, которые участвуют в локализации и функционировании АХР [20]. Также обнаружены антитела к белку титину и рианодиновым рецепторам саркоплазматического ретикулула, антитела к потенциалзависимым калиевым каналам и к субъединицам нейронального АХР $\alpha 3$, $\alpha 7$ [1].

В патогенезе миастении несомненную роль играет вилочковая железа, ее патологию выявляют более чем у 80 % пациентов с генерализованной формой миастении, положительной в отношении антител к АХР. Изменения вилочковой железы, такие как гиперплазия, инволюция тимуса и тимомы, не являются специфичными для миастении и могут встречаться при других аутоиммунных заболеваниях [19]. Гиперплазия и тимомы преобладают у пациентов с миастенией молодого и среднего возраста, наибольшее число больных миастенией с тимомой зарегистрировано в возрасте 31–50 лет [21, 22]. В меньшей степени изучены изменения вилочковой железы в случаях миастении без тимомы. Так, W. Ishii и соавт. в 2005 г. при сравнении ткани тимуса пациентов с ранним и поздним началом миастении без тимомы не обнаружили каких-либо значимых отличий [23]. К таким же выводам пришел J.A. Aarli, сравнивая ткань тимуса пациентов с поздним началом миастении, подвергшихся тимэктомии, с полученной во время оперативного лечения заболеваний сердца тканью пациентов контрольной группы [24].

Сложным и до конца не изученным остается вопрос диагностики миастении с дебютом в пожилом и старческом возрасте. Диагностика болезни часто «запаздывает» вследствие ряда причин: непривычности для врачей обнаружить дебют в пожилом возрасте, отсутствия профилактической флюорографии, позволяющей увидеть патологические изменения в средостении, и «затушевания» клинической картины миастении сопутствующими возрастными заболеваниями [2]. До сих пор нет общепринятого понимания, какой возраст манифестации миастении считать поздним. Ряд авторов определяют эту границу в возрасте 40–50 лет [8, 22–25], а другие — в возрасте 60 лет и старше [26, 27].

Важнейшие клинические симптомы миастении, такие как птоз, диплопия, слабость лицевых мышц и нарушение артикуляции, легче обнаруживают у молодых пациентов. Это объясняется тем, что возрастные изменения маскируют симптомы миастении — птоз трудно распознать в связи с уменьшением общей площади век и провисанием нижней их части, диплопия может быть не выявлена из-за снижения зрения вследствие дегене-

рации желтого пятна или формирования катаракты [24]. Кроме этого, развитию миастенического процесса у пациентов старших возрастных групп предшествуют обострения и проявления какого-либо соматического заболевания. Например, птоз и нарушения речи часто возникают у больных на фоне перенесенного гипертонического криза или инфекции, что дает основание лечащим врачам при первом обращении к ним заподозрить цереброваскулярную патологию или остаточные признаки перенесенной нейроинфекции [10]. Сочетание миастении с патологией щитовидной железы и тиреотоксикозом также довольно часто приводит к диагностическим ошибкам. Слабость скелетных мышц принимают за тиреотоксическую миопатию, а ограничение подвижности глаз — за тиреотоксическую офтальмопатию. В пожилом возрасте у больных тиреотоксикозом может формироваться апатетическая форма тиреотоксикоза с мышечным синдромом, имитирующим миастению: птоз, легкий офтальмопарез, гипомимия, иногда дисфагия, а классические клинические проявления тиреотоксикоза отсутствуют или минимальны. Обнаружение высоких уровней гормонов Т3 и Т4 в плазме, отсутствие реакции на ацетилхолинэстеразные препараты и данные электромиографического исследования позволяют установить правильный диагноз [21].

Взаимное влияние заболеваний, возникающих в пожилом возрасте, инволютивные процессы естественного старения и лекарственный патоморфоз значительно изменяют клиническую картину и течение большинства болезней, характер и тяжесть их осложнений, ухудшают качество жизни больного, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс [12]. Наряду с характерной для данной возрастной группы соматической патологией (сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания) и патологией опорно-двигательного аппарата на фоне измененных параметров иммунитета возникают и аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) [10, 22]. Сопутствующая аутоиммунная патология снижает частоту ремиссий миастении. Это наблюдение может свидетельствовать о том, что аутоиммунный ответ у больных миастенией с сочетанными аутоиммунными заболеваниями является более агрессивным [28]. Кроме этого, полиморбидность снижает диагностическую значимость отдельных симптомов и приводит к наложению одних признаков на другие, затрудняя своевременную диагностику болезни [4].

Миастения у пациентов с поздним дебютом отличается особенностями клинического течения. Например, ряд авторов отметили преобладание локальных форм (глазная и бульбарная), что объясняет первичное обращение больных к офтальмологам и отоларингологам. Как показали С.С. Гладышев и соавт., в каждом последующем возрастном десятилетии число больных с локальными формами миастении увеличивается [10].

Т.В. Романова отметила, что в клинической картине миастении пожилого возраста доминируют краниальные симптомы с выраженными бульбарными нарушениями; у лиц старше 75 лет болезнь протекает тяжелее [4]. По данным исследования В.Д. Косачева, манифестация миастении с развития бульбарных расстройств является неблагоприятным прогностическим признаком — при начале заболевания с бульбарных симптомов в течение 6 мес тяжелая степень миастении развилась в 31,7 % случаев, а при начальных проявлениях другого характера — в 10,5 % [29].

Исследовательская группа под руководством А.Г. Санадзе в 2003 г. обследовала 97 больных миастенией, которые были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 30$) — пациенты с миастенией в сочетании с тимомой, 2-я ($n = 48$) — больные без тимомы, 3-я ($n = 19$) — пациенты без тимомы с дебютом миастении в возрасте старше 60 лет. В 1-й и 3-й группах был обнаружен одинаковый тип распределения двигательных нарушений: нарушение функции жевательной и дыхательной мускулатуры, мышц шеи, а также преимущественное поражение дельтовидной мышцы. Кроме этого, степень выраженности клинических проявлений миастении напрямую коррелировала с уровнем антител к титину. Вероятно, у этих 2 групп больных имеются общие патогенетические механизмы формирования болезни [30]. Также у больных 3-й группы выявлены антитела к рианодинным рецепторам саркоплазматического ретикула [1].

Серьезное осложнение течения миастении — миастенический криз (МК). Как правило, его развитию предшествуют психотравмы, интеркуррентные заболевания, прием транквилизаторов и других лекарственных средств, ухудшающих нервно-мышечную передачу [15]. В 2013 г. Н.И. Щербакова и соавт. провели исследование, в которое вошли 54 пациента (соотношение мужчин и женщин 1:3) в возрасте 5–86 лет с эпизодами однократного или повторных МК. В результате в группе больных в возрасте 18–40 лет МК чаще встречались у женщин (соотношение мужчин и женщин 1:5), а в пожилом возрасте (61–86 лет) — у мужчин (соотношение мужчин и женщин 1,3:1,0), что по возрастным характеристикам и половым различиям совпадало с заболеваемостью миастенией. В целом прогноз при МК благоприятный. Достоверными предикторами злокачественного течения являются мимическая слабость, бульбарные и дыхательные нарушения, слабость мышц шеи и кистей (симптом «провисания» III–V пальцев кистей рук), отсутствие «классических» глазодвигательных нарушений (двоения) и проксимальной слабости конечностей в клиническом паттерне дебюта миастении [31]. По данным С.В. Лобзина и соавт., большую часть пациентов с летальным исходом, госпитализированных по поводу МК, составили лица пожилого возраста. Повторение МК наблюдается у трети пациентов, в связи с чем оста-

ется не решенным вопрос профилактики кризов, особенно у лиц старшей возрастной категории, что требует постоянного наблюдения за больными и назначения адекватного лечения с коррекцией дозы лекарственных средств [2].

Особенности терапии миастении у пожилых пациентов

Противоречивым остается вопрос об эффективности различных методов терапии миастении у лиц пожилого и старческого возраста и оптимальных подходах к лечению этой категории пациентов.

Влияние лекарственных препаратов на организм имеет существенные особенности в старческом возрасте. При ухудшении условий доставки лекарств к тканям число специфических рецепторов уменьшается, но их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и извращается [12]. Так, G. Slesak и соавт. в 1998 г., оценивая эффективность терапии 113 больных миастенией, пришли к выводу, что оптимальное лекарственное средство для этой группы пациентов — азатиоприн, так как глюкокортикостероидные препараты вызывали побочные явления и применялись только в период обострения, а ингибиторы ацетилхолинэстеразы были эффективны только при легком течении заболевания [26]. Также в 1998 г. J. Palace и соавт., подводя итоги рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, заключили, что в группе, где преднизолон применяли в качестве монотерапии, число случаев обострений было выше, чем в группе сочетанного использования азатиоприна и преднизолона, кроме того, применение азатиоприна позволяло снизить дозу глюкокортикостероидных препаратов [32]. Что касается безопасности базисной терапии, которая считается основной группой лекарственных средств, используемых для лечения больных миастенией, A. R. Punga и соавт. отметили, что побочные явления применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы встречаются преимущественно в старшей возрастной группе [33].

Кроме азатиоприна при миастении используют целый ряд иммуносупрессивных препаратов: циклофосфамид, циклоспорин А, микофенолата мофетил, такролимус. Имеются данные о том, что на фоне их применения снижаются выраженность симптомов миастении, а также суточная доза глюкокортикостероидов [34–37]. Несмотря на это, необходимо учитывать побочные эффекты иммуносупрессивной терапии: миелосупрессию, вторичные инфекции, нарушение функции печени и почек, что требует регулярного контроля лабораторных анализов и тщательного наблюдения. Вопрос об эффективности и безопасности использования этих препаратов при миастении у лиц пожилого возраста в литературе освещен недостаточно и требует дальнейшего изучения.

Плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулинов применяют для лечения МК и предопера-

ционной подготовки [2]. Реже их используют на протяжении длительного времени ежемесячно у пациентов, не отвечающих на интенсивную иммуносупрессивную терапию. В период обострения эффект от такой терапии соразмерен, но в отличие от использования внутривенных иммуноглобулинов, при котором наиболее частый побочный эффект — головная боль [38], при применении плазмафереза побочные явления (нарушение свертываемости крови, гипотензия, мышечные боли, легкие аллергические реакции и боли в грудной клетке) чаще возникают у пациентов старшей возрастной группы, и поэтому, по мнению некоторых авторов, использовать этот метод лечения необходимо с осторожностью [39].

Новым направлением в лечении миастении является применение моноклональных антител. Препарат ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20. Первоначально этот препарат использовали для лечения неходжкинской лимфомы и ревматоидного артрита. В настоящее время проводят клинические исследования по применению ритуксимаба при различных аутоиммунных неврологических заболеваниях — хронических аутоиммунных нейропатиях, воспалительных миопатиях, рассеянном склерозе, оптикомиелите, миастении [40]. Так, исследовательской группой во главе с Н.И. Шербаковой в Научном центре неврологии был отмечен положительный терапевтический эффект использования ритуксимаба при лечении рефрактерных форм миастении на примере 16 пациентов. После окончания курса терапии ритуксимабом тяжелые и кризовые формы (по Международной шкале оценки тяжести миастении — IV, V) трансформировались в средние и легкие генерализованные (III и I, II соответственно), достоверно снизилась степень тяжести заболевания по шкале QMG Score. В 100 % случаев прекратились МК. Зафиксировано достоверное увеличение жизненной емкости легких. По мере достижения клинического эффекта и снижения риска обострений достоверно уменьшались (вплоть до отмены) дозы симптоматических и базовых патогенетических препаратов. При этом побочные реакции легко нивелировались путем снижения скорости инфузии и использования антигистаминных препаратов [41]. Данных о целенаправленной иммунотерапии у больных миастенией пожилого возраста в настоящее время в литературе не представлено.

Описывая новые методы лечения миастении, следует упомянуть о трансплантации костного мозга. Аллогенная трансплантация костного мозга была описана у пациента 17 лет с тяжелым течением миастении, терапия которого включала тимэктомию, пиридостигмина бромид, глюкокортикостероиды, микофенолата мофетил, ритуксимаб, высокие дозы циклофосфамида, плазмаферез и внутривенный иммуно-

глобулин. Через 40 мес после трансплантации костного мозга у больного не было отмечено симптомов миастении и в медикаментозной терапии он не нуждался [42].

Результаты аутологичной трансплантации костного мозга у 7 больных миастенией были опубликованы в статье исследователей из Канады под руководством А. Bruant. У 6 пациентов с миастенией и 1 больного фолликулярной лимфомой, средний срок наблюдения за которыми составил 40 мес, в итоге был отмечен положительный эффект с долгосрочной ремиссией [43].

Малая доказательная база эффективности этого метода не позволяет с твердой уверенностью говорить о массовом его применении, в том числе и для пациентов с поздним дебютом, однако данные исследований дают основания называть трансплантацию костного мозга перспективным направлением лечения рефрактерной миастении.

В настоящее время наиболее эффективным методом терапии является тимэктомия, однако этот метод применяется в основном у пациентов в возрасте до 50 лет с длительностью заболевания до 5 лет [29]. Вопрос об эффективности тимэктомии у больных без опухолевых изменений тимуса остается спорным. Исследования указывают на предпочтение проведения тимэктомии у пациентов с гиперплазией тимуса, чем у больных, чей тимус подвергся атрофии, поскольку сама по себе атрофия связана с массивной антигенной стимуляцией, дефицитом тимических гормонов и снижением числа Т-супрессоров, что предполагает неблагоприятный прогноз [44]. А. Uzawa и соавт. установили, что спустя 2 года после тимэктомии группа пациентов с поздним началом миастении и гиперплазией тимуса демонстрировала более высокий процент ремиссий и нуждалась в меньших дозах преднизолона по сравнению с группой пациентов, у которых тимус подвергся инволюции [45]. Что касается пациентов старшей возрастной группы, существует не так много исследований для того, чтобы определить эффективность тимэктомии у больных без тимомы. Так, F. Romi и соавт. оценивали эффективность тимэктомии у 43 больных без тимомы в возрасте старше 50 лет (соотношение мужчин и женщин 23:20) и не обнаружили какого-либо значимого улучшения [46].

Таким образом, в настоящее время вопрос эффективности оперативного вмешательства у данной группы пациентов окончательно не решен, так как наблюдения были проведены на относительно небольших выборках, и его предстоит исследовать более детально.

Анализ причин смерти лиц старше 60 лет, страдающих миастенией, показал, что смерть большей части пациентов была обусловлена коморбидной соматической патологией, не связанной с миастенией. В большинстве случаев своевременное оказание квалифицированной медицинской помощи, комплексное ведение больных с учетом тяжести миастении и сопутствующей

соматической патологии позволяют существенно про-
длить их жизнь [4].

Анализ отечественной и зарубежной литературы
показывает, что изменения иммунной системы в ре-
зультате старения, сопутствующая патология и особен-
ности терапии миастении создают определенные
сложности в распознавании и ведении больных пожи-
лого и старческого возраста. Необходимость изучения
особенностей начальных проявлений миастении у лиц

старшей возрастной группы актуальна, так как свое-
временное начало адекватной терапии позволяет до-
стигнуть ремиссии в наиболее полной мере. Испол-
зование высокочувствительных методов диагностики,
широкого спектра лекарственной терапии и при необ-
ходимости малоинвазивных хирургических вмеша-
тельств может привести к улучшению качества жизни
таких пациентов, снижению смертности от миастении
и МК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Санадзе А.Г. Миастения и миастени-
ческие синдромы. М.: Литтерра, 2012.
255 с. [Sanadze A.G. Myasthenia and myas-
thenic syndromes. Moscow: Litterra, 2012.
225 p. (In Russ.)].
2. Лобзин С.В. Миастения: диагностика
и лечение. СПб.: СпецЛит, 2015. 160 с.
[Lobzin S.V. Myasthenia: diagnosis and treat-
ment. Saint Petersburg: SpetsLit, 2015. 160 p.
(In Russ.)].
3. Population Ageing and Development 2012.
URL: [http://www.un.org/en/development/
desa/population/publications/ageing/popu-
lation-ageing-development-2012.shtml](http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/ageing/population-ageing-development-2012.shtml) (ac-
cessed: 14.04.2016).
4. Романова Т.В. Пути оптимизации диа-
гностической и лечебной помощи боль-
ным миастенией (анализ опыта работы ре-
гионального миастенического центра).
Практическая медицина 2012;2(57):153–7.
[Romanova T.V. Ways of diagnostic
optimization of and curative care in patients
with myasthenia (analysis of the regional
myasthenic center experience). *Prakticheskaya
meditsina = Practical Medicine*
2012;2(57):153–7. (In Russ.)].
5. Aragonès J.M., Bolibar I., Bonfill X. et al.
Myasthenia gravis: a higher than expected
incidence in the elderly. *Neurology*
2003;60(6):1024–6. DOI: 10.1136/
jnnp.74.8.1105. PMID: 12654975.
6. Vincent A., Clover L., Buckley C. et al.
Evidence of underdiagnosis of myasthenia
gravis in older people. *J Neurol Neurosurg
Psychiatry* 2003;74(8):1105–8. DOI:
10.1136/jnnp.74.8.1105. PMID: 12876244.
7. Murai H., Yamashita N., Watanabe M.
et al. Characteristics of myasthenia gravis ac-
cording to onset-age: Japanese nationwide
survey. *J Neurol Sci* 2011;305(1–2):97–102.
DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.004. PMID:
21440910.
8. Somnier F.E. Increasing incidence of late-
onset anti-AChR antibody-seropositive my-
asthenia gravis. *Neurology* 2005;65(6):928–
30. PMID: 16186537.
9. Pakzad Z., Aziz T., Oger J. Increasing inci-
dence of myasthenia gravis among elderly
in British Columbia, Canada. *Neurology*
2011;76(17):1526–8. DOI: 10.1212/
WNL.0b013e318217e735. PMID: 21519005.
10. Гладышев С.С., Гехт Б.М.,
Коломенская Е.А. Особенности клиники,
течения и лечения миастении у лиц
пожилого и старческого возраста. Журнал
невропатологии и психиатрии
им. С.С. Корсакова 1986;(11):23–4.
[Gladyshev S.S., Gekht B.M.,
Kolomenskaya E.A. Clinical and therapeutic
features of myasthenia gravis in elderly
and senile age. *Zhurnal nevropatologii
i psikiatrii im. S.S. Korsakova =
S.S. Korsakov Journal of Neuropathology
and Psychiatry* 1986;(11):23–4. (In Russ.)].
11. Somnier F.E., Keiding N., Paulson O.B.
Epidemiology of myasthenia gravis in Den-
mark. A longitudinal and comprehensive
population survey. *Arch Neurol*
1991;48(7):733–9. PMID: 1859301.
12. Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В.
и др. Старение: профессиональный
врачебный подход. М.: Эксмо, 2014. 320 с.
[Lazebnik L.B., Vertkin A.L., Konev Yu.V.
et al. Aging: a professional medical approach.
Moscow: Eksmo, 2014. 320 p. (In Russ.)].
13. Fulop T., Witkowski J.M., Pawelec G.
et al. On the immunological theory of aging.
Interdiscip Top Gerontol 2014;39:163–76.
DOI: 10.1159/000358904. PMID: 24862019.
14. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М:
ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A.
Immunology: textbook. Moscow: GEOTAR-
Media, 2010. 752 p. (In Russ.)].
15. Агафонов Б.В., Котов С.В.,
Сидорова О.П. Миастения и врожденные
миастенические синдромы. М.:
Медицинское информационное
агентство, 2013. 223 с. [Agafonov B.V.,
Kotov S.V., Sidorova O.P. Myasthenia
and congenital myasthenic syndromes.
Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe
agentstvo, 2013. 223 p. (In Russ.)].
16. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-
Loebenstein B. The aging of the immune sys-
tem. *Transpl Int* 2009;22(11):1041–50.
DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.
PMID: 19624493.
17. Ярыгин В.Н., Мелентьев А.С.
Руководство по геронтологии
и гериатрии. В 4 т. Т. 1. Основы
геронтологии. Общая гериатрия. М.:
ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с.
[Yarygin V.N., Melent'ev A.S. Guide to ge-
rontology and geriatrics. In 4 vol. Vol. 1.
Principles of gerontology. General to geriat-
rics. Moscow: GEOTAR-Media, 2010.
720 p. (In Russ.)].
18. Chong Y., Ikematsu H., Yamaji K. et al.
CD27(+) (memory) B cell decrease and
apoptosis-resistant CD27(–) (naive) B cell
increase in aged humans: implications for
age-related peripheral B cell developmental
disturbances. *Int Immunol* 2005;17(4):383–
90. DOI: 10.1093/intimm/dxh218.
PMID: 15724062.
19. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения:
пер. с англ. М.: Медицина, 1984. 272 с.
[Laysek R.P., Barchi R.L. Myasthenia gravis:
transl. from Engl. Moscow: Meditsina, 1984.
272 p. (In Russ.)].
20. Pevzner A., Schoser B., Peters K. et al.
Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and
MuSK-antibody-negative myasthenia gravis.
J Neurol 2012;259(3):427–35.
DOI: 10.1007/s00415-011-6194-7.
PMID: 21814823.
21. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения.
М.: Медицина, 1996. 221 с. [Kuzin M.I.,
Gekht B.M. Myasthenia. Moscow: Medi-
tsina, 1996. 221 p. (In Russ.)].
22. Donaldson D.H., Ansher M., Horan S.
et al. The relationship of age to outcome
in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40(5):
786–90. PMID: 2330105.
23. Ishii W., Matsuda M., Hanyuda M.
et al. Comparison of the histological and
immunohistochemical features of the thymus
in young- and elderly-onset myasthenia
gravis without thymoma. *J Clin
Neurosci* 2007;14(2):110–5.
DOI: 10.1016/j.jocn.2005.11.048.
PMID: 17113295.
24. Aarli J.A. Myasthenia gravis in the elder-
ly: Is it different? *Ann NY Acad Sci*
2008;1132:238–43. DOI: 10.1196/
annals.1405.040. PMID: 18567874.
25. Suzuki S., Utsugisawa K., Nagane Y.
et al. Clinical and immunological
differences between early and late-onset
myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol*
2011;230(1–2):148–52.
DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.023.
PMID: 21074862.

26. Slesak G., Melms A., Gerneth F. et al. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:777–80. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11017.x. PMID: 9668329.
27. Evoli A., Batocchi A.P., Minisci C. et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(11):1442–8. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb02635.x. PMID: 11083321.
28. Christensen P.B., Jensen T.S., Tsiropoulos I. et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand* 1995;91(3):192–5. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00432.x. PMID: 7793234.
29. Косачев В.Д. Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 44 с. [Kosachev V.D. Optimization of diagnostics, treatment and prognosis of myasthenia gravis. Thesis ... of doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2007. 44 p. (In Russ.)].
30. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ланцова В.Б. и др. Клинические, электрофизиологические и иммунологические особенности миастении пожилого возраста и миастении в сочетании с тимомой. *Патогенез* 2003;(2):62–6. [Sanadze A.G., Sidnev D.V., Lantsova V.B. et al. Clinical, electrophysiological and immunological features in late-onset myasthenic patients and patients with myasthenia, associated with thymoma. *Patogenez = Pathogenesis* 2003;(2):62–6. (In Russ.)].
31. Щербакова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М. и др. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией. *Неврологический журнал* 2013;18(2):11–9. [Shcherbakova N.I., Piradov M.A., Pavlova E.M. et al. The causes, risk factors and predictors of myasthenia gravis crisis. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2013;18(2):11–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2013-18-2-11-19>.
32. Palace J., Newsom-Davis J., Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50(6):1778–83. PMID: 9633727.
33. Punga A.R., Sawada M., Stålberg E.V. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37(3):300–7. DOI: 10.1002/mus.20935. PMID: 18069667.
34. Nagappa M., Netravathi M., Taly A.B. et al. Long-term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2014;21(11):1909–14. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.03.019. PMID: 25043165.
35. Nakamura S., Kaneko S., Shinde A. et al. Prednisolone-sparing effect of cyclosporin A therapy for very elderly patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2013;23(2):176–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.11.003. PMID: 23237872.
36. Sanders D.B., McDermott M., Thornton C. et al. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):394–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f. PMID: 18434639.
37. Ponseti J.M., Gamez J., Azem J. et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:254–63. DOI: 10.1196/annals.1405.000. PMID: 18096852.
38. Zinman L., Bril V. IVIG treatment for myasthenia gravis: effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:264–70. DOI: 10.1196/annals.1405.038. PMID: 18567877.
39. Basic-Jukic N., Brunetta B., Kes P. Plasma exchange in elderly patients. *Ther Apher Dial* 2010;14(2):161–5. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00793.x. PMID: 20438537.
40. Алексеева Т.М., Шабашова Н.В. Новые концепции патогенеза и терапии аутоиммунных нервно-мышечных болезней (по материалам XIII Международного конгресса по нервно-мышечным болезням, Ницца, Франция, 5–10 июля 2014 г.). *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2015;11(3):71–82. [Alekseeva T.M., Shabashova N.V. New concepts in pathogenesis and therapy of autoimmune neuromuscular diseases (based on the XIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Nice, France, 5–10 July 2014). *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta = Bulletin of Saint Petersburg University* 2015;11(3):71–82. (In Russ.)].
41. Щербакова Н.И., Супонева Н.А., Шведков В.В. и др. Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(3):50–61. [Shcherbakova N.I., Suponeva N.A., Shvedkov V.V. et al. Positive experience of the usage of rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;5(3):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61.
42. Strober J., Cowan M.J., Horn B.N. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66(5):659–61. DOI: 10.1001/archneurol.2009.28. PMID: 19433668.
43. Bryant A., Atkins H., Pringle C.E. et al. Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA Neurol* 2016;73(6):652–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0113. PMID: 27043206.
44. Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х. и др. Морфологическая и клинико-иммунологическая характеристика двух типов миастении. *Клиническая медицина* 1991;69(12):78–83. [Zayrat'yants O.V., Vetshev P.S., Ippolitov I.Kh. et al. Clinico-immunological features of generalized myasthenia in patients with hyperplasia and atrophy of the thymus gland. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 1991;69(12):78–83. (In Russ.)]. PMID: 1787688.
45. Uzawa A., Kawaguchi N., Kanai T. et al. Two-year outcome of thymectomy in non-thymomatous late-onset myasthenia gravis. *J Neurol* 2015;262(4):1019–23. DOI: 10.1007/s00415-015-7673-z. PMID: 25683765.
46. Romi F., Gilhus N.E., Varhaug J.E. et al. Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2002;9(1):55–61. PMID: 11784377.

Эффективность применения препарата Целлекс® для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами

Б.А. Абусева¹, М.А. Евзельман², П.Р. Камчатнов³, Х.Я. Умарова⁴

¹ФГБОУ ВО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России;
Россия, 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1;

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

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»;
Россия, 364093, Грозный, ул. А. Шерипова, 32

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов pavkat7@gmail.com

Введение. Когнитивные нарушения – распространенная причина потери работоспособности и нарастающей зависимости от посторонней помощи в повседневном быту. Эффективным считается выявление пациентов, интеллектуальная работоспособность и социальная адаптация которых сохранены, однако имеются нарушения памяти, внимания и иных мозговых функций, рассматриваемые в рамках умеренных когнитивных расстройств (УКР). Обнаружение УКР и своевременное начало лечения у большинства пациентов способны отсрочить развитие тяжелой деменции.

Цель работы. Изучение возможности применения препарата Целлекс® у больных с хронической ишемией головного мозга и УКР.

Материалы и методы. В рамках неинтервенционного наблюдательного несравнительного исследования оценивали результаты применения препарата Целлекс® у 90 больных с УКР. Пациенты были разделены на 2 группы. Больным обеих групп был проведен 1 курс из 10 подкожных инъекций препарата Целлекс® в дозе 1 мл, при этом пациенты 2-й группы получили 2 идентичных курса с интервалом 2 мес. Обследование, включавшее психометрическое тестирование с использованием опросников (краткая шкала оценки психического статуса, тесты «батарея лобной дисфункции» и «рисование часов», проба Шульте), проводили до начала лечения, через 1 и 2 мес после его окончания.

Результаты. Нейропсихологическое обследование выявило улучшение состояния больных, в большей степени выраженное после 2-го курса терапии.

Обсуждение. Полученные результаты дают основание для применения Целлекс® у пациентов с хронической ишемией головного мозга и УКР и проведения дальнейших исследований по выбору оптимального дозирования препарата.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, умеренное когнитивное расстройство, Целлекс®, нейропсихологическое обследование, цереброваскулярное заболевание, деменция

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-17-23

Efficacy of Cellex in patients with mild cognitive impairment

В.А. Abusueva¹, М.А. Evzel'man², P.R. Kamchatnov³, Kh.Ya. Umarova⁴

¹Dagestan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 1 Pl. Lenina, Makhachkala, 367000, Russia;

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

⁴Medical Faculty, Chechen State University; 32 A. Sheripova St., Groznyy, 364093, Russia

Background. Cognitive disorders may often lead to professional invalidisation and increasing dependence on the external assistance in every-day life. Identification of patients with preserved intellectual status and social adaptation but with mild cognitive impairment (MCI) is considered to be an effective measure. MCI detection and timely initiation of treatment in most patients is essential to delay the onset of severe dementia.

Objective. Investigating influence of Cellex in patients with chronic cerebral ischemia and MCI.

Materials and methods. As a part of non-interventional observational comparative study we evaluated the results of Cellex administration in 90 patients with MCI. Patients were divided into 2 groups. Patients from both groups received 1 course of 10 subcutaneous injections of Cellex drug at the dose of 1 mL, and patients from group 2 received two identical courses with an interval of two months. The survey, which included psychometric testing by using special questionnaires (Mini-Mental State Examination, "Frontal Assessment Battery" and "Clock Drawing" tests, Schulte test) was performed before treatment, and at months 1 and 2 after its completion.

Results. Neuropsychological examination revealed improvement in the patients state, more pronounced after the 2nd course of therapy.

Discussion. Our results provide a basis for using Cellex in patients with chronic cerebral ischemia and MCI, allowing to proceed with further studies on the optimal dosage of that drug.

Key words: chronic cerebral ischemia, mild cognitive impairment, Cellex, neuropsychological testing, cerebrovascular disease, dementia

Введение

Когнитивные нарушения — распространенная причина потери работоспособности и нарастающей зависимости от посторонней помощи в повседневном быту. Вследствие ряда факторов, в частности тенденции к старению населения, трудностей раннего выявления больных со слабо выраженными когнитивными нарушениями, недостаточной эффективности лечебных мероприятий, направленных на устранение уже имеющихся нарушений, следует ожидать увеличения числа пациентов с когнитивными расстройствами [1]. Серьезной проблемой когнитивных нарушений считается, как правило, их прогрессирующий и необратимый характер, в связи с чем через несколько лет развивается тяжелая деменция, не только ограничивающая трудоспособность пациента, но и требующая повседневного ухода за ним. Частая причина когнитивных расстройств — цереброваскулярные заболевания, в частности хроническая ишемия мозга (ХИМ) [2].

Лечение больных с тяжелой деменцией, как правило, недостаточно эффективно, основными задачами являются обеспечение максимально комфортных в реальной ситуации условий проживания пациента и предупреждение тяжелых соматических осложнений. Значительно более эффективным считается выявление пациентов, интеллектуальная работоспособность и социальная адаптация которых сохранены, однако имеются нарушения памяти, внимания и иных мозговых функций, рассматриваемые в рамках умеренных когнитивных расстройств (УКР) [3]. Обнаружение УКР и своевременное начало терапии у большинства пациентов способны отсрочить развитие тяжелой деменции.

Для лечения пациентов с когнитивными нарушениями используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы в центральной нервной системе, а также препараты, регулирующие уровень активации глутаматных NMDA-рецепторов [4]. Задача их применения — замедление прогрессирования когнитивных нарушений за счет восполнения дефицита соответствующих нейротрансмиттеров. Наряду с этими препаратами для терапии пациентов с когнитивными расстройствами используют различные лекарственные средства, оказывающие положительное влияние на обмен веществ в нервной системе (нейрометаболические препараты). Предполагается, что их применение способно улучшить энергообеспечение нейронов, восполнить дефицит субстратов для синтетических процессов, устранить или предупредить повреждающее действие избыточного количества

свободных радикалов [5]. В определенных ситуациях такое лечение несомненно оказывает свой положительный эффект. Однако, если принимать во внимание тот факт, что прогрессирующее поражение центральной нервной системы при различных формах деменции связано как с утратой нейронов, так и с нарушением их функциональных способностей, важным представляется не только восстановление в них нормального обмена веществ, но и инициация репаративных процессов [6]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что фармакологически индуцированный синаптогенез, формирование новых отростков нейронов, образование новых связей между нейронами и их потенциация способны обеспечить эффективное функционирование оставшихся нейронов, замедлив тем самым прогрессирование когнитивного снижения [7, 8].

В связи с этим представляет интерес возможность использования средств, обладающих нейротрофическими эффектами и способных активизировать репаративные процессы в нервной системе. Наиболее выражены такие действия у сложных белковых препаратов, в состав которых входят нейротрофические факторы и другие сигнальные молекулы, способные активизировать процессы нейропластичности [9]. Целью их применения является не просто коррекция имеющихся метаболических нарушений, но и активация собственных восстановительных процессов, что позволяет рассматривать такое терапевтическое направление как максимально физиологичное. К таким препаратам относится Целлекс[®], представляющий собой органоспецифический средне- и высокомолекулярный белково-пептидный комплекс с массой протеинов 10–250 кДа, полученный из эмбриональной мозговой ткани свиней.

В эксперименте на животных было продемонстрировано прямое нейрорепаративное действие Целлекс[®], проявляющееся в восстановлении регенеративного потенциала клеток мозга (стимуляции экспрессии нейрональных генов, миграции нейрональных стволовых клеток и нейробластов к очагу повреждения, эпигенетической активации теломераз и увеличении лимита Хейфлика) за счет наличия органо- и тканеспецифических сигнальных белков — факторов роста и дифференцировки нервных клеток, сигнальных молекул и регуляторных полипептидов [10].

Прямое репаративное действие Целлекс[®] на нейрональный и глиальный клеточные пулы нервной ткани доказано в экспериментах на лабораторных

животных в моделях острого ишемического повреждения мозга методом фотоиндуцированного тромбоза, в клеточных культурах нейронов мозжечка на моделях глутаматной токсичности, глобальной преходящей и неполной гипоксиях мозга [11]. Установлено, что нейрорепаративное действие Целлекс® обусловлено прерыванием апоптоза в зоне пенумбры с уменьшением перифокального отека и увеличением реперфузии, стимуляцией нейрогенеза с направленной миграцией нейрональных стволовых клеток и нейробластов к области повреждения.

Результаты многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования применения Целлекс® у больных в острый период ишемического инсульта показали, что использование препарата может способствовать восстановлению двигательных и сенсорных функций вне зависимости от локализации очага инфаркта [12]. Было отмечено улучшение состояния высших психических функций по тесту «информация – память – концентрация – внимание». В частности, авторы исследования наблюдали более раннее восстановление речевых функций у пациентов в острый период инсульта, получавших Целлекс® [13]. Положительная динамика не была обусловлена естественным течением заболевания, так как результаты психометрического тестирования после окончания курсового применения Целлекс® оказались достоверно выше не только по сравнению с исходным уровнем, но и с группой сравнения, пациенты которой получали плацебо [14]. Кроме этого, у больных с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне применения Целлекс® на протяжении 10 сут было зарегистрировано достоверно более полное восстановление нарушенных речевых функций [15].

Полученные положительные результаты использования Целлекс® в отношении восстановления нарушенных высших мозговых функций у пациентов в острый период инсульта явились основанием для изучения возможности применения данного препарата у больных с УКР.

Цель исследования. Изучить возможности использования Целлекс® у пациентов с ХИМ и УКР.

Материалы и методы

Из 103 больных, получавших Целлекс® в соответствии с показаниями к клиническому применению препарата, были отобраны 90 пациентов с ХИМ и УКР, отвечающие критериям включения.

Критериями включения являлись: возраст 45–75 лет, верифицированное клиничко-инструментальными методами сосудистое поражение головного мозга в рамках дисциркуляторной энцефалопатии и наличие когнитивного снижения в рамках УКР.

Критериями исключения были: возраст младше 45 лет и старше 75 лет; значения по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State

Examination, MMSE) ≤ 24 баллов; клинически значимые проявления депрессии (значения по шкале депрессии Гамильтона ≥ 18 баллов) и тревоги (значения по шкале тревоги Гамильтона ≥ 18 баллов); наличие эпилепсии или эпилептического синдрома; перенесенные ранее инсульт, травма головного мозга, воспалительные и другие структурные поражения головного мозга со стойкими остаточными признаками; алкогольная или наркотическая зависимость, одновременный прием противодементных или ноотропных препаратов.

Исследование носило неинтервенционный наблюдательный характер. Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по размеру, среднему возрасту, половому составу и основным клиническим показателям (см. таблицу). Средний возраст пациентов 1-й группы ($n = 45$) – 55 (48; 69) лет, 2-й ($n = 45$) – 57 (45; 68) лет. Соотношение мужчин и женщин в 1-й группе – 25:20, во 2-й – 26:19. Пациенты обеих групп получали Целлекс® по 1 мл подкожно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, однако больным 2-й группы через 2 мес был проведен повторный курс из инъекций Целлекс® по 1 мл 1 раз в день на протяжении 10 дней.

Клиническое обследование выполняли с использованием психометрического тестирования и полукорректированных опросников, которые прошли валидацию и широко применяются в клинических исследованиях (MMSE, тесты «батарея лобной дисфункции» и «рисование часов», проба Шульте, шкала общего клинического впечатления, качественная оценка переносимости лечения и регистрация побочных эффектов) [16].

Для верификации ХИМ регистрировали факторы сердечно-сосудистого риска, использовали биохимические показатели (уровень гликемии, концентрация в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, креатинина, мочевины) и результаты инструментального обследования (ультразвуковая доплерография, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии и артериального давления, эхокардиография, магнитно-резонансная томография головного мозга). Для исключения из исследования пациентов с аффективными расстройствами, способными симулировать клиническую картину УКР, применяли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии.

Всем больным проводили базисную терапию, включающую применение антиагрегантов, антигипертензивных, холестеринснижающих и сахароснижающих препаратов и назначаемую в соответствии с характером и тяжестью имеющейся цереброваскулярной патологии. Суточные дозы препаратов соответствовали указанным в стандартах лечения соответствующих заболеваний, выбирались индивидуально на основании результатов клиничко-инструментального обследования и рекомендаций профильных специалистов (кардио-

Клинико-демографическая характеристика наблюдавшихся больных

Показатель	Значение	
	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	55 (48; 69)	57 (45; 68)
Мужчины/женщины	25/20	26/19
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	39 (86,7)	38 (84,4)
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	13 (28,9)	15 (33,3)
Перенесенный инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	5 (11,1)	4 (8,9)
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	5 (11,1)	6 (13,3)
Курение, <i>n</i> (%)	12 (26,7)	15 (33,3)
Сердечно-сосудистые заболевания у близких родственников, <i>n</i> (%)	6 (13,3)	7 (15,6)

лога, эндокринолога и др.). Обследование проводили до начала лечения, через 1 и 2 мес после его окончания.

Результаты обрабатывали с помощью стандартных статистических методов с применением пакета SPSS 13.0. Данные в зависимости от характера распределения были представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей или в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (\pm SD). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты имели сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска, наиболее частыми из которых оказались артериальная гипертензия, курение и наследственная отягощенность (см. таблицу). Большая представленность факторов сердечно-сосудистого риска была у больных 2-й группы, однако различия не имели достоверного характера.

По результатам тестирования по MMSE отмечено, что исходные показатели не отличались у пациентов обеих групп (рис. 1). При исследовании через 1 мес

после окончания введения Целлекс® также отсутствовали отличия от исходных значений и между группами. Различия приобретали достоверный характер по сравнению с исходными при обследовании через 2 мес ($p = 0,0049$; U-критерий Манна–Уитни), при этом различия между группами отсутствовали.

У больных 2-й группы через 1 мес после окончания повторного курса терапии отсутствовали существенные различия с предыдущими данными; результаты тестирования достоверным образом не отличались от таковых у пациентов 1-й группы при обследовании через 2 мес после курса применения Целлекс®. Через 2 мес после окончания повторного курса применения Целлекс® у больных 2-й группы имело место дальнейшее увеличение значений по опроснику MMSE, при этом различия носили достоверный характер по сравнению с предыдущими данными ($p = 0,035$; U-критерий Манна–Уитни). Результаты также достоверно отличались от исходных и достоверно превышали таковые у пациентов 1-й группы после окончания курса терапии.

При раздельном анализе выполнения субтестов опросника MMSE оказалось, что наиболее значимые различия имели место по субтестам перерисовывания фигур и воспроизведения слов. Указанная особенность сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

Для оценки регуляторных функций использовали тест «батарея лобной дисфункции» (рис. 2). Отмечено, что исходные показатели существенным образом не отличались между группами. Через 1 мес после окончания курса терапии показатели не отличались от исходных значений. Достоверные различия по сравнению с исходными данными регистрировали при исследовании через 2 мес после окончания терапии. У больных 2-й группы через 1 мес после повторного курса введения Целлекс® значения по указанной шкале не отличались от исходных и от полученных при предыдущем тестировании. Максимальные отличия от исходных данных имели место при исследовании через 2 мес после окончания повторного курса



Рис. 1. Результаты тестирования по опроснику MMSE, баллы

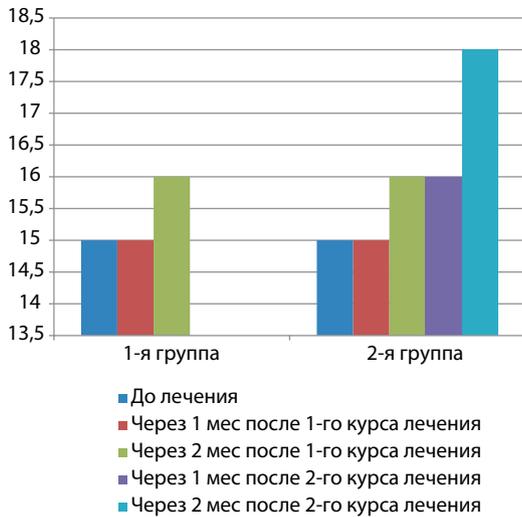


Рис. 2. Результаты теста «батарея лобной дисфункции», баллы

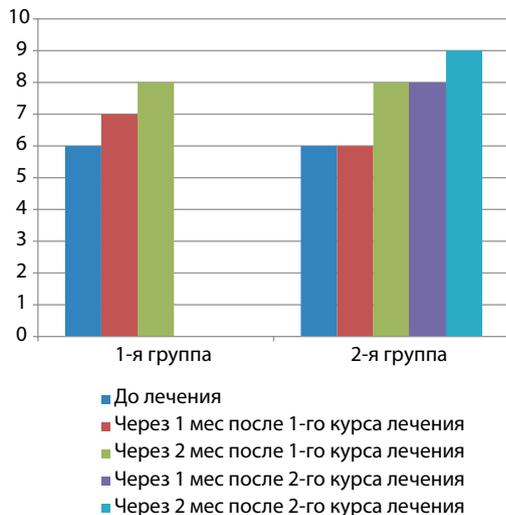


Рис. 3. Результаты теста рисования часов, баллы

применения Целлекс® ($p = 0,046$; U-критерий Манна–Уитни). Указанные значения оказались более высокими, чем в начале повторного курса введения Целлекс®.

Для оценки состояния зрительно-пространственных функций использовали тест рисования часов (рис. 3). Исходные показатели существенным образом не отличались между группами. Через 1 мес в обеих группах имела место тенденция к увеличению показателей, свидетельствующая об улучшении зрительно-пространственных функций, однако различия не носили достоверного характера. Достоверными различия становились через 2 мес после окончания курса терапии препаратом Целлекс®, при этом в обеих группах соответствующие показатели достоверно отличались от исходных ($p = 0,046$ и $p = 0,039$; U-критерий Манна–Уитни).

У больных 2-й группы через 1 мес после окончания повторного курса введения Целлекс® отсутствовала

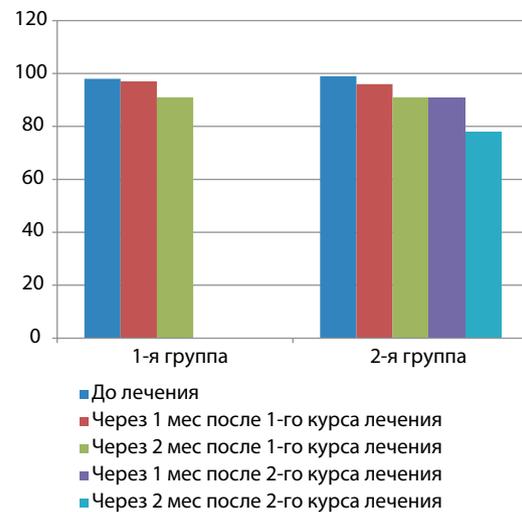


Рис. 4. Результаты выполнения пробы Шульте, с

существенная динамика показателей по сравнению с результатами, зарегистрированными через 2 мес после первого курса применения препарата. Наиболее высокие показатели, приближающиеся к нормальным значениям, наблюдали при обследовании через 2 мес после повторного курса терапии ($p = 0,041$; U-критерий Манна–Уитни). Следует отметить, что выраженность положительной динамики по тесту рисования часов существенно превосходила таковую в отношении теста «батарея лобной дисфункции».

Для оценки внимания использовали пробу Шульте (рис. 4). Исходные значения существенным образом не отличались в 2 группах. При исследовании через 1 и 2 мес после применения Целлекс® достоверных отличий от исходных показателей не зарегистрировано. Имела место тенденция к увеличению скорости выполнения пробы через 2 мес, однако различия по сравнению с исходными данными не носили достоверного характера. Достоверные различия были получены только через 2 мес после повторного курса введения Целлекс® ($p = 0,039$; U-критерий Манна–Уитни).

Все больные хорошо переносили терапию. Нежелательные побочные эффекты в виде локальной гиперемии в месте введения препарата и ощущения зуда были отмечены только у 3 (3,3 %) пациентов. Указанные явления не потребовали изменения дозы препарата и регрессировали самостоятельно.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии положительного влияния препарата Целлекс® на когнитивные функции у пациентов с ХИМ и УКР, при этом улучшение зрительно-пространственного гнозиса и регуляторных функций достигает 20 % и более по сравнению с исходным уровнем. Эффект от применения Целлекс® начинает регистрироваться не сразу, а через 1 мес после окончания курса терапии. При этом на протяжении последу-

ющего месяца положительный эффект нарастает и различия по сравнению с исходным уровнем приобретают достоверный характер ($p < 0,01$). Проведение повторного курса терапии способствует возрастанию положительного эффекта — результаты выполнения психометрических тестов достоверно превышают соответствующие показатели, зарегистрированные до начала исследования, а также полученные при обследовании после окончания первого курса терапии.

Установлено, что Целлекс® хорошо переносится. У пациентов отсутствовали существенные нежелатель-

ные побочные явления, лишь у 3 больных отмечены локальные кожные реакции, которые регрессировали самостоятельно и не потребовали дополнительного лечения или изменения схемы проводимой терапии.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения Целлекс® у пациентов с ХИМ и УКР. Дальнейшие исследования позволят уточнить режим дозирования препарата, выбрать оптимальные комбинации с другими лекарственными препаратами в зависимости от особенностей клинической картины заболевания.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования

Материал подготовлен при поддержке компании «Фарм-Синтез».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Waldemar G., Dubois B., Emre M. Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. In book: European handbook of neurological management. Eds.: R. Hughes, M. Brainin, N. Gilhus. Oxford: Blackwell Publishing, 2006. 640 p.
2. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология и психиатрия* 2014;(1):36–43. [Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Nevrologiya i psikhiatriya = Neurology and Psychiatry* 2014;(1):36–43. (In Russ.)].
3. Gauthier S., Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and clinical practice. In book: Alzheimer's disease and related disorders. Eds.: S. Gauthier, P. Scheltens, J. Cummings. London, UK: Martin Dunitz, 2004. Pp. 61–69.
4. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2012. [Levin O.S. Algorithms of dementia diagnostics and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2012. (In Russ.)].
5. Гусев Е.И., Боголепова Н.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2014. [Gusev E.I., Bogolepova N.N. Cognitive impairment in cerebrovascular disorders. Moscow: MEDpress-inform, 2014. (In Russ.)].
6. 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. PMID: 15071851. [Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Normal and pathologic brain plasticity. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2004;(2):73–80. PMID: 15071851. (In Russ.)].
7. Ali M.R., Abo-Youssef A.M., Messiha B.A., Khattab M.M. Tempol and perindopril protect against lipopolysaccharide-induced cognition impairment and amyloidogenesis by modulating brain-derived neurotrophic factor, neuroinflammation and oxidonitrosative stress. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2016;389(6):637–56. DOI: 10.1007/s00210-016-1234-6. PMID: 27026404.
8. Anaegoudari A., Soukhtanloo M., Shafei M. et al. Neuronal nitric oxide synthase has a role in the detrimental effects of lipopolysaccharide on spatial memory and synaptic plasticity in rats. *Pharmacol Rep* 2016;68(2):243–9. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.09.004.
9. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга. М.: НИИ биомедицинской химии РАМН, 2004. 311 с. [Gomazkov O.A. Neurotrophic brain factors. Moscow: NII biomeditsinskoy khimii RAMN, 2004. 311 p. (In Russ.)].
10. Дурнев А.Д. Исследование мутагенности и потенциальной канцерогенности препарата «белково-пептидный комплекс» (БПК) в краткосрочных тестах. М.: НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, 2011. [Durnev A.D. Studies of mutagenicity and of potential cancerogenicity of the “protein-peptide complex substance” (PPCS) in short term tests. Moscow: NII farmakologii im. V.V. Zakusova RAMN, 2011. (In Russ.)].
11. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;110(9):52–6. PMID: 21462442. [Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V. et al. Cellex influence on functional and morphologic changes at the experimental focal ischemia of the medial prefrontal cortex. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2010;110(9):52–6. PMID: 21462442. (In Russ.)].
12. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;114(5):22–6. PMID: 24988954. [Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute cerebrovascular accident: results of Russian multicenter comparative open clinical studies. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2014;114(5):22–6. PMID: 24988954. (In Russ.)].
13. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015;115(1):40–4. PMID: 25909788. [Kovalenko A.V., Safronova M.N. Cellex influence on the restoration of cognitive and speech deteriorations in the acute period of stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and*

- Psychiatry 2015;115(1):40–4. PMID: 25909788. (In Russ.).
14. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Метаболическая терапия ишемического инсульта. Фарматека 2015; 302(9):20–7. [Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Umarova Kh.Ya. Metabolic therapy of the ischemic stroke. Farmateka = Pharmateca 2015;302(9):20–7. (In Russ.).]
15. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайлов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейропротективной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(9):60–3. DOI: 10.17116/jnevro20151159260-63. [Bel'skaya G.N., Krylova L.G., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Possibilities for the correction of speech disorders with the neuroprotective therapy in stroke. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(9):60–3. DOI: 10.17116/jnevro20151159260-63. (In Russ.).]
16. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечение деменции. 5-е издание. М.: МЕДпресс-информ, 2012. [Levin O.S. Algorithms of dementia diagnostics and treatment. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform, 2012. (In Russ.).]

Распространенность болезни Помпе у пациентов с идиопатической гиперкреатининемией и слабостью поясно-конечностных мышц (анализ 3076 случаев)*

Zoltan Lukacs¹, Paulina Nieves Cobos¹, Stephan Wenninger², Tracey A. Willis³, Michela Guglieri⁴, Marc Roberts⁵, Rosaline Quinlivan⁶, David Hilton-Jones⁷, Teresinha Evangelista⁴, Stephan Zierz⁸, Beate Schlotter-Weigel², Maggie C. Walter², Peter Reilich², Thomas Klopstock², Marcus Deschauer⁸, Volker Straub⁴, Wolfgang Müller-Felber⁹, Benedikt Schoser²

¹Newborn Screening and Metabolic Diagnostics Unit, Hamburg University Medical Center; Hamburg, Germany;

²Department of Neurology, Friedrich-Baur-Institut, Medizinische Klinik, University of Munich; Munich, Germany;

³The Robert Jones and Agnes Hunt Orthopaedic Hospital NHS Foundation Trust; Oswestry, United Kingdom;

⁴Institute of Genetic Medicine; Newcastle, United Kingdom;

⁵Salford Royal NHS Foundation Trust; Salford, United Kingdom;

⁶UCL Institute of Neurology and National Hospital, Queen Square; London, United Kingdom;

⁷Department of Neurology, Oxford University Hospital; Oxford, United Kingdom;

⁸Department of Neurology, Halle University; Halle, Germany;

⁹Department of Neuropediatrics, Dr. Von Haunersche Kinderklinik Ludwig Maximilian University of Munich; Munich, Germany

Контакты: Benedikt Schoser bschoser@med.uni-muenchen.de

Проведен проспективный скрининг дефицита фермента кислой α -глюкозидазы (GAA) европейской когорты пациентов с гиперкреатининемией (гиперКК) и/или слабостью поясно-конечностных мышц (СПКМ) неустановленной этиологии с помощью метода сухого пятна крови (dry blood spot, DBS).

Материалы и методы. Образцы DBS были собраны у 3076 взрослых пациентов, проходивших обследование в 7 немецких и британских нервно-мышечных центрах. Все образцы были исследованы на дефицит GAA методом флуорометрии. При выявлении пониженной ферментативной активности определяли наличие мутации гена GAA.

Результаты. Из 3076 образцов DBS в 232 (7,6 %) случаях обнаружена низкая ферментативная активность GAA. У 55 (24 %) из 232 пациентов наблюдали изолированную гиперКК, а у 176 (76 %) — гиперКК и СПКМ. При комбинации 2 признаков у 94 % больных активность GAA была снижена. Мутационный анализ выявил мутации гена GAA у 74 (2,4 %) пациентов, при этом 70 больных были гетерозиготными по распространенной мутации сайта сплайсинга гена GAA с. -32-13T>G. У пациентов с подтвержденной болезнью Помпе основной симптомокомплекс состоял из СПКМ (85,3 %) в сочетании с дыхательной недостаточностью (61 %). У 12,0 % больных наблюдали изолированную гиперКК, а у 2,7 % — гиперКК и дыхательную недостаточность.

Заключение. В большой когорте пациентов с гиперКК и/или СПКМ распространенность болезни Помпе с поздним началом составляет 2,4 %, что требует проведения целевого скрининга активности GAA у пациентов с гиперКК и/или СПКМ неустановленной этиологии.

Введение

Болезнь Помпе (генерализованный гликогеноз, гликогеноз II типа, дефицит кислой мальтазы) — орфанное аутосомно-рецессивное мультисистемное метаболическое заболевание, вызываемое дефицитом активности лизосомального фермента α -1,4-глюкозидазы (GAA) [1]. Болезнь Помпе с поздним началом (БППН) характеризуется полиморфизмом фенотипических проявлений и временем манифестации симптомов. Частой причиной обращения к врачу у большинства больных является слабость аксиальных и проксимальных скелетных мышц. Как правило, причина смерти пациентов с БППН связана с разви-

тием дыхательной недостаточности в результате слабости дыхательной мускулатуры [2]. Разработка и внедрение в практику ферментной заместительной терапии диктуют необходимость повышения осведомленности о заболевании специалистов различных медицинских специальностей. Своевременную диагностику БППН затрудняют неспецифичность жалоб, а также минимальная выраженность и постепенность прогрессирования симптомов со стороны периферической нервно-мышечной системы в дебюте болезни, которым уделяют недостаточное внимание [3]. Задержка постановки правильного диагноза составляет в среднем 7–10 лет [4].

* Neurology 2016;87(3):295–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002758. PMID: 27170567.

Материалы и методы

В проспективное исследование были отобраны пациенты, проходившие обследование в период 2009–2014 гг. в 7 стационарных и амбулаторных нервно-мышечных центрах Германии (Мюнхен, Галле) и Великобритании (Лондон, Ньюкасл, Освестри, Оксфорд, Солфорд).

Критерием включения являлось наличие недифференцированной слабости поясно-конечностных мышц (СПКМ) и/или устойчивой гиперкреатинкиназемии (гиперКК) сыворотки невыясненной этиологии. Под СПКМ понимали слабость проксимальных мышц плечевого пояса и рук, аксиальных мышц, мышц тазового пояса и бедер [1–3]. ГиперКК определяли как повышение уровня креатинкиназы (КК) в 2 раза относительно верхней границы нормы (для женщин < 180 МЕ/л, для мужчин < 200 МЕ/л).

Взятие проб и флуорометрия. Образец крови брали из периферической вены в пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА), после чего кровь сразу наносили пятнами на фильтровальную бумагу для сбора образцов Whatman 903. Все образцы были анонимизированы и в последующем проанализированы в лаборатории метаболизма Института клинической биохимии медицинского центра Гамбургского университета (Германия) в целях определения активности GAA при флуорометрическом исследовании [5].

Статистика. Результаты обрабатывали с использованием статистической программы SPSS для Windows версии 23.0.

Генетическое секвенирование. Если активность GAA в 2 отдельно взятых образцах сухого пятна крови (dry blood spot, DBS) была ниже 0,9 нмоль/пункция × 21 ч, то проводили секвенирование по Сенгеру кодирующей и экзонфланкирующей области гена GAA.

Утверждение стандартных протоколов, регистрация и согласие пациентов. Перед взятием образцов крови все пациенты дали устное и письменное информированное согласие на проведение анализа. Исследование было выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено комитетом по этике Мюнхенского университета Людвиг–Максимилиана (№ 201-09, Германия).

Результаты

В исследование были включены 3076 пациентов в возрасте 18–89 лет (средний возраст 48 лет); из них 58,2 % – женщины. Демографические и клинические характеристики исследованной когорты представлены в табл. 1. Показатели активности GAA были в пределах нормы у 2844 (92,2 %) пациентов. Средний уровень КК у всех пациентов составил 563 ± 371 МЕ/л (норма до 15000 МЕ/л). Активность GAA была ниже порогового значения 0,9 нмоль/пункция × 21 ч у 232 пациентов (средний возраст 40,7 года).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследуемой когорты

Показатель	Значение
<i>Всего</i>	
Число обследованных пациентов	3076
Возраст, медиана (диапазон), лет	48 (18–89)
Пол, <i>n</i> (%):	
женщины	1784 (58)
мужчины	1292 (42)
Клинические проявления, <i>n</i> (%):	
изолированная гиперКК	738 (24)
гиперКК + генерализованная СПКМ	2338 (76)
<i>Пациенты с БППН (положительный тест DBS и 2 мутации гена GAA)</i>	
Число пациентов, <i>n</i> (%)	74 (2,4)
Возраст, медиана (диапазон), лет	48 (18–81)
Пол, <i>n</i> (%):	
женщины	42 (56)
мужчины	32 (44)
Клинические проявления, <i>n</i> (%):	
изолированная гиперКК	9 (12)
гиперКК + генерализованная СПКМ + дыхательная недостаточность	45 (61)
гиперКК + слабость мышц плечевого пояса	7 (9,5)
гиперКК + слабость мышц тазового пояса	11 (14,8)
гиперКК + дыхательная недостаточность	2 (2,7)

Примечание. DBS – сухое пятно крови; БППН – болезнь Помпе с поздним началом; GAA – кислая α-глюкозидаза; КК – гиперкреатинкиназемия; СПКМ – слабость поясно-конечностных мышц.

Пациенты, у которых диагноз БППН в дальнейшем не подтвердился, имели среднюю активность GAA (в DBS при анализе со специфическим ингибитором акарбозой), равную 1,73 нмоль/пункция × 21 ч (медиана 1,22 нмоль/пункция × 21 ч). Для сравнения: у 74 пациентов (42 женщины и 32 мужчины) с подтвержденной БППН активность GAA с ингибитором была 0,18 нмоль/пункция × 21 ч (медиана 0,12 нмоль/пункция × 21 ч). При секвенировании гена GAA выявлены 2 известные гетерозиготные патогенные мутации, в том числе распространенная мутация сайта сплайсинга гена GAA с.-32-13T>G в 1 аллели у 70 пациентов. По пограничному значению ферментативной активности GAA первоначально было идентифицировано 158 больных, возможных носителей болезни Помпе, но 2-й DBS-тест выявил нормальную ферментативную активность GAA у 123 пациентов. В конечном итоге у 52 из 123 пациентов были установлены следующие альтернативные диагнозы: рецессивная поясно-конечностная мышечная дистрофия (*n* = 32), мышечная дистрофия Беккера (*n* = 4), миотоническая дистрофия II типа (*n* = 8), миозит (*n* = 6), поясно-конечностная форма миастенического синдрома (*n* = 1), спинальная амиотрофия III типа (*n* = 1). У 95 больных с пограничной ферментативной активностью GAA диагноз остался неустановленным. У 24 из 95 пациентов не удалось провести DBS-тест повторно. Установлено, что

Таблица 2. Основные результаты исследований с использованием DBS в качестве метода скрининга при БППН

Год публикации	Страна [ссылка]	Число обследованных взрослых пациентов	DBS-метод исследования	Число положительных проб DBS	Число пациентов с подтвержденной БППН по результатам 2-го теста	Распространенность БППН, %
Данное исследование	Германия, Великобритания	3076	Флуорометрия	232	74 (анализ мутации гена <i>GAA</i>)	2,4
2015	Испания [12]	241	Флуорометрия	3	1 (анализ мутации гена <i>GAA</i>) 1 (анализ активности фермента в лейкоцитах)	0,8
2015	Испания [6]	348	Флуорометрия	20	16 (анализ мутации гена <i>GAA</i>)	4,6
2015	Италия [7]	1051	Флуорометрия	30	17 (анализ мутации гена <i>GAA</i>)	1,6
2014	Дания [8]	103	Флуорометрия	3	3 (анализ мутации гена <i>GAA</i>)	2,9
2014	Финляндия [9]	108	Флуорометрия	0	0	0
2013	Италия [10]	137	Флуорометрия	8	3 (анализ мутации гена <i>GAA</i>)	2,2
2009	США [11]	671	Флуорометрия	111	28 (исследование фибробластов кожи) 7 (анализ мутации гена <i>GAA</i>)	4,1
<i>Всего</i>		<i>5735</i>		<i>407</i>	<i>142</i>	<i>2,5</i>

Примечание. DBS – сухое пятно крови; *GAA* – кислая α -глюкозидаза; БППН – болезнь Помпе с поздним началом.

11 больных являются гетерозиготными по распространенной мутации сайта сплайсинга гена *GAA* с.-32-13T>G, без обнаружения 2-й мутации гена *GAA*.

Обсуждение

На сегодняшний день данное исследование является самым крупным по числу пациентов, у которых проведен проспективный скрининг БППН в когорте, страдающих патологией мышц неуточненной этиологии. Эффективность скрининга DBS была показана у новорожденных, а также в других целенаправленных исследованиях с привлечением небольших групп пациентов с болезнью Помпе (табл. 2) [6–12]. У всех 74 пациентов, у которых был впервые диагностирован гликогеноз II типа, выявлены ключевые клинические признаки БППН (см. табл. 1). Главным результатом нашего исследования является вывод о том, что болезнь Помпе встречается у 2,4 % взрослых пациентов с СПКМ и/или гиперКК неуточненной этиологии. Полученный результат согласуется с данными менее масштабных исследований в которых общая распространенность гликогеноза II типа составляла 2,5 % [6–13]. Несмотря на использование одинаковых флуорометрических методов, во всех 8 скрининговых исследованиях DBS имелись незначительные расхождения в распространенности рассматриваемого орфанного заболевания, что может быть связано с характерной для конкретной страны частотой его возникновения. Известно, что в афроамериканской, голландской и тайваньской популяциях отмечается более высокая распространенность болезни Помпе по сравнению с другими популяциями [1, 4]. При анализе 2-го образца DBS не всегда подтверждается снижение активности *GAA*. Это связано с такими методи-

ческими ошибками, как взятие крови после переливания, неправильные отбор образцов и нанесение пятен на фильтровальную бумагу, а также неприемлимые условия транспортировки (например, нарушение температурного режима). Даже в настоящем исследовании с использованием DBS, полученных из экспертных центров нервно-мышечной патологии, нельзя полностью исключить ошибки при взятии пробы или нарушения условий транспортировки.

Однако при анализе всех полученных DBS проводили внутренний контроль качества посредством измерения активности нейтральной мальтазы. В первых образцах у всех пациентов активность нейтральной мальтазы находилась в пределах допустимых значений. С учетом возможности получения ложноположительного результата мы рекомендуем подтверждать дефицит *GAA* в DBS с помощью исследования других тканей, например фибробластов, мышц, или с использованием «золотого стандарта» – генетического секвенирования *GAA* по Сенгеру. В биоптате мышечной ткани при БППН обычно выявляют вакуолизацию мышечных волокон, скопления гликогена и включения, положительные к кислой фосфатазе. Последние могут наблюдаться без явного скопления гликогена. Однако все специалисты в области нервно-мышечных болезней признают, что скопления гликогена и включения с положительной реакцией на кислую фосфатазу иногда отсутствуют. Это обстоятельство не является основанием для отказа от анализа активности *GAA* по DBS. Во всех случаях, когда есть клинические основания для исключения болезни Помпе, следует выполнять анализ активности *GAA* по DBS.

С учетом относительной редкости БППН, малой специфичности таких клинических признаков, как

слабость проксимальных мышц и повышение уровня КК, а также частого отсутствия результатов биопсии мышц, подтверждающих диагноз, даже специалисты в области нервно-мышечных болезней могут долго не рассматривать диагноз гликогеноза II типа.

Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение DBS-теста уже на начальной стадии диагностического обследования пациентов с СПКМ или устойчивой гиперКК неуточненной этиологии для исключения БППН. Главными клиническими признаками, которые должны побудить врача провести скрининг болезни Помпе с использованием DBS, являются слабость аксиальных, тазовых и дыхательных мышц и устойчивое повышение уровня КК.

Заключение

На сегодняшний день нет сомнений в том, что лечение БППН с использованием ферментной заместительной терапии следует начинать как можно раньше, до того, как появятся необратимые изменения скелетных мышц, что делает раннюю диагностику крайне важной [1, 7, 11, 13, 14].

На территории России с 4:00 до 19:00 по московскому времени работает «горячая линия» лабораторной диагностики болезни Помпе: 8-800-100-24-94 (звонок бесплатный). Позвонив на «горячую линию», любой специалист может заказать курьерскую доставку сухих пятен крови своих пациентов для проведения лабораторной диагностики, а также получить DBS-бланки (пустые карты для нанесения пятен крови). При заполнении DBS-бланка необходимо написать фамилию, имя и отчество пациента, дату его рождения, пол, дату получения сухих пятен, данные о направляющем лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) и враче, а также отметить цель исследования — болезнь Помпе. Сухие пятна крови транспортируются при комнатной температуре, без гарантийного письма направляющего ЛПУ. Для каждого образца выполняется скрининговый ферментный тест, а при получении положительного или сомнительного результата — подтверждающий молекулярно-генетический анализ. Доставка материала и выполнение лабораторного исследования бесплатна для направившего ЛПУ и пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van der Ploeg A.T., Reuser A.J. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372(9646):1342–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61555-X. PMID: 18929906.
- Güngör D., de Vries J.M., Hop W.C. et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:34. DOI: 10.1186/1750-1172-6-34. PMID: 21631931.
- Schüller A., Wénninger S., Strigl-Pill N., Schoser B. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C(1):80–8. DOI: 10.1002/ajmg.c.31322. PMID: 22253010.
- Kishnani P.S., Amartino H.M., Lindberg C. et al. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A* 2013;161A(10):2431–43. DOI: 10.1002/ajmg.a.36110. PMID: 23997011.
- Lukacs Z., Nieves C.P., Mengel E. et al. Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes: possibility for newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(1):43–50. DOI: 10.1007/s10545-009-9003-z. PMID: 20033296.
- Gutiérrez-Rivas E., Bautista J., Vilchez J.J. et al. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: a Spanish cohort. *Neuromuscul Disord* 2015;25(7):548–53. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.008. PMID: 25998610.
- Musumeci O., la Marca G., Spada M. et al. LOPED Study: looking for an early diagnosis in a late-onset Pompe disease high-risk population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(1):5–11. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310164. PMID: 25783438.
- Palmio J., Auranen M., Kiuru-Enari S. et al. Screening for late-onset Pompe disease in Finland. *Neuromuscul Disord* 2014;24(11):982–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.06.438. PMID: 25047669.
- Spada M., Porta F., Vercelli L. et al. Screening for lateronset Pompe's disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Mol Genet Metab* 2013;109(2):171–3. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.03.002. PMID: 23566438.
- Preisler N., Lukacs Z., Vinge L. et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab* 2013;110(3):287–9. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.005. PMID: 24011652.
- Goldstein J.L., Young S.P., Changela M. et al. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve* 2009;40(1):32–6. DOI: 10.1002/mus.21376. PMID: 19533645.
- Pérez-López J., Selva-O'Callaghan A., Grau-Junyent J.M. et al. Delayed diagnosis of late-onset Pompe disease in patients with myopathies of unknown origin and/or hyperCKemia. *Mol Genet Metab* 2015;114(4):580–3. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.02.004. PMID: 25752415.
- Никитин С.С. Бессимптомная гиперкреатинкиназемия в клинике нервно-мышечных болезней. *Неврологический журнал* 2015;20(5):26–33. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-5-26-33. [Nikitin S.S. Asymptomatic elevation of creatine kinase in neuromuscular diseases. *Neurologicheskii zhurnal = The Neurological Journal* 2015;20(5):26–33. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-5-26-33. (In Russ.)].
- Schoser B., Toscano A. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013;260(4):951–9. DOI: 10.1007/s00415-012-6636-x. PMID: 22926164.

Эффективность кинезиотейпирования у пациентов с начальной стадией синдрома карпального канала

И.Г. Михайлюк¹, Н.Н. Спирин¹, Е.В. Сальников²

¹Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией,

²кафедра биологии с генетикой ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Игорь Геннадьевич Михайлюк dr-mig@mail.ru

Введение. Синдром карпального канала (СКК) — самая распространенная туннельная нейропатия. Часто первые признаки СКК ограничиваются непостоянными неприятными ощущениями в зоне иннервации срединного нерва и пациенты отказываются от эффективных инвазивных методов общепринятой терапии. В качестве альтернативного способа лечения пациентов с начальными проявлениями СКК предложен метод кинезиотейпирования.

Цель исследования. Оценка эффективности кинезиотейпирования в качестве монотерапии у пациентов с начальной стадией СКК.

Материалы и методы. В исследование были включены 120 человек (51 мужчина и 69 женщин) в возрасте 24–54 лет с начальными проявлениями СКК. Больным основной группы ($n = 70$) проведена монотерапия кинезиотейпированием в течение 2 мес. Контрольную группу составили 50 пациентов, которые находились под динамическим наблюдением без терапевтических вмешательств.

Результаты. По сравнению с контрольной группой у пациентов основной группы отмечено достоверное улучшение состояния: через 2 мес после начала лечения в 60 % случаев исчезли основные симптомы СКК.

Заключение. Монотерапия кинезиотейпированием на начальных стадиях СКК в нашей когорте вызвала купирование субъективных симптомов у большинства больных. Для введения метода кинезиотейпирования в рекомендации в качестве альтернативного способа лечения пациентов с СКК на стадии начальных проявлений, отказывающихся от стандартных общепринятых способов инвазивной терапии, необходимо проведение дополнительного мультицентрового исследования по унифицированному протоколу на большей когорте пациентов.

Ключевые слова: синдром карпального канала, срединный нерв, туннельная нейропатия, кинезиотейпирование, электромиография

DOI: 10.17 650/2222-8721-2016-6-3-28-35

Efficacy of kinesiотaping in patients with the initial signs of carpal tunnel syndrome

I.G. Mikhaylyuk¹, N.N. Spirin¹, E.V. Sal'nikov²

¹Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Genetics and Neurosurgery,

²Department of Biology with Genetics, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl', 150000, Russia

Background. Carpal tunnel syndrome (CTS) is one of the most common tunnel neuropathies. Early symptoms are often limited by periodic and slight discomfort in the area of innervation of a median nerve on the hand, so the patients are not willing to be treated invasively. Thus, a noninvasive therapy, such as kinesiотaping, could be perspective.

Objective. Assessment of the efficiency of a kinesiотaping monotherapy of patients on initial stage of CTS.

Materials and methods. We included 120 patients with the initial stage of CTS: 51 men and 69 women aged from 24 till 54 years old. The main group included 70 people, and the control group — 50 patients. The main group was treated within 2 months by kinesiотaping only, control group was observed without any therapeutic intervention.

Results. 60 % of the patients from the main group reported beneficial effect of kinesiотaping on clinical symptoms of the CTS.

Conclusions. Kinesiотaping monotherapy at initial stages of CTS in our cohort relieves subjective symptoms in the majority of patients. To recommend kinesiотaping as an effective and safe method on initial stages of CTS to patients unwilling to undergo standard invasive treatment methods, a larger multicenter study is needed.

Key words: carpal tunnel syndrome, median nerve, tunnel neuropathy, kinesiотaping, electromyography

Введение

Самой распространенной среди всех туннельных нейропатий является компрессия срединного нерва в области анатомического канала запястья,

известная как синдром карпального канала (СКК) [1, 2].

Распространенность СКК в популяции по разным источникам составляет 1,0–5,8 % [3–5], а в отдельных

группах населения при наличии общих и профессиональных факторов заболеваемость может значительно увеличиваться. К общим факторам риска относятся женский пол, средний возраст, ожирение, курение. Чаще поражается доминантная рука [6–8].

Диагноз СКК основывается на клинических и электромиографических (ЭМГ) критериях [9]. В последнее время для диагностики СКК часто используют ультразвуковое исследование (УЗИ) срединного нерва в области запястья с определением площади его поперечного сечения на уровне гороховидной кости и обнаружением изменения нерва по типу «песочных часов», а также визуализацию окружающих структур с оценкой толщины поперечной связки и короткой мышцы, отводящей большой палец, размера канала запястья [10–12]. Наличие изменений при исследовании перечисленных структур, окружающих нерв, включая анатомическое сужение карпального канала, рассматривается как фактор риска развития СКК [1, 13].

Общепризнанный метод лечения СКК при незначительных клинических (отсутствие атрофии мышц, иннервируемых срединным нервом) и нейрофизиологических проявлениях — введение глюкокортикоидов в карпальный канал, а в случае отсутствия эффекта или выраженных изменений — хирургическая декомпрессия нерва в карпальном канале (рассечение поперечной связки запястья) [14]. На ранних стадиях развития СКК при минимальной выраженности симптомов и непостоянстве их появления пациенты не всегда готовы к инвазивным методам терапии. Актуальным считается поиск эффективных альтернативных неинвазивных методов консервативного лечения.

Одним из предлагаемых методов консервативной терапии, показавшим свою эффективность, является длительное ношение фиксирующего ортеза на запястье. Однако данный метод имеет недостатки, в первую очередь связанные с неудобством ношения ортеза и ограничением повседневной активности пациентов [1, 15]. С учетом особенностей патогенеза и данных об эффективности ношения ортеза в качестве консервативного лечения СКК с минимальными клиническими проявлениями рассматривается использование кинезиотейпирования — относительно нового подхода лечения, который заключается в наклеивании на поверхность кожи специальных эластичных пластырей для достижения специфического воздействия на подлежащие ткани [16, 17]. Однако число сообщений по данному вопросу недостаточно для широкого введения метода в клиническую практику. Требуется более глубокое изучение влияния кинезиотейпирования на течение СКК. Важным является отбор однородных групп больных, в первую очередь по степени выраженности СКК, что влияет на конечный результат терапии и должно учитываться при разработке клинических рекомендаций по ведению пациентов.

Для определения эффективности кинезиотейпирования в качестве монотерапии у пациентов с начальной стадией СКК было проведено исследование, в ходе которого оценивали влияние выбранного способа лечения на выраженность соответствующих клинических проявлений.

Материалы и методы

В рандомизированное контролируемое слепое исследование были включены 120 человек (51 мужчина и 69 женщин) в возрасте 24–54 лет с начальной стадией СКК. Из них 70 пациентов составили основную группу, 50 — контрольную.

Перед исследованием проводили опрос пациента на предмет жалоб, анамнеза жизни и болезни, общий осмотр, анализ порога тактильной чувствительности с помощью набора монофиламентов Семмес–Вейнштейна (Patterson Medical, США), мануальную оценку силы мышц кисти, иннервируемых срединным нервом (короткой мышцы, отводящей большой палец, 1-й и 2-й червеобразных мышц), проводили провокационные пробы (Фалена, Фалена–Дуркана, тест компрессии срединного нерва растянутой поперечной связкой запястья) [18], измеряли размеры ладони и запястья [13], заполняли Бостонский опросник (БО) [19].

Исследование чувствительности ладонной поверхности дистальных фаланг I–V пальцев с помощью монофиламентов выполняли по модифицированной методике: за патологию принимали абсолютное превышение порога тактильной чувствительности ($\geq 2,83$), а также разницу в значениях чувствительности на правой/левой руках больше чем на 1 шаг монофиламентов. Данный алгоритм оценки допустим, так как у здорового человека нет достоверной разницы при тестировании чувствительности на руках [20]. Дополнительно сравнивали чувствительность на I–III пальцах с чувствительностью на мизинце, что согласно имеющимся данным может повышать точность и специфичность метода, в том числе при двустороннем СКК [21].

Измерение скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным (антидромно) и моторным волокнам на дистальных участках срединного и локтевого нервов проводили по стандартной методике на электромиографе Нейро-ЭМГ (Нейрософт, Россия) при температуре кожных покровов на кистях рук не ниже 32 °С и температуре окружающего воздуха 22–26 °С. Также измеряли амплитуду потенциала действия нерва и М-ответа, резидуальную латентность для указанных нервов.

Клинический осмотр и ЭМГ осуществляли разные специалисты, которые не знали, в какую группу (основную или контрольную) включен пациент.

В исследование вошли лица с симптомами, соответствующими диагностическим критериям Американской академии неврологии [22]:

- периодические или постоянные нарушения чувствительности (онемение и/или парестезии) в 2 из первых 4 пальцев кисти;
- усиление симптомов под действием одного из факторов: ночной сон, удержание руки в одном положении, повторяющиеся движения кисти;
- уменьшение симптомов под действием одного из факторов: изменение положения руки, встряхивание кисти, фиксация лучезапястного сустава ортезом;
- выраженность боли больше в пальцах, кисти и лучезапястном суставе, чем в предплечье, локтевом суставе, плече и шее.

Для формирования однородной группы наряду с клиническими критериями использовали ЭМГ-данные и результаты опросников.

При ЭМГ использовали общепринятые критерии диагностики СКК при тестировании моторных и сенсорных волокон срединного и локтевого нервов [10].

В исследование были включены пациенты, у которых балл по шкале выраженности симптомов БО не больше 3, по шкале функциональных нарушений не больше 2.

Критериями исключения являлись: сопутствующая патология (сахарный диабет, гипотиреоз, ревматоидный полиартрит), беременность, поражение срединного нерва проксимальнее или дистальнее запястного канала, нейропатия локтевого или лучевого нервов, плечевая плексопатия, шейная радикулопатия.

Больных распределяли по группам с использованием метода адаптивной рандомизации, в соответствии с которым в группу с лучшими результатами лечения включают большее число человек, чем в группу контроля [23].

Пациентам основной группы в качестве лечения проводили тейпирование кисти, лучезапястного сустава и предплечья с помощью кинезиотейпа ВВ Таре (Корея) по одной из стандартных методик [24].

Перед наложением тейпа выполняли аллергическую пробу — на внутренней области предплечья проводили аппликацию небольшого отрезка тейпа и наблюдали в течение 15 мин. Отсутствие зуда, жжения, покраснения, отека кожи в месте наложения тейпа говорило о нормальной реакции на аппликацию.

Пациентам выполняли аппликацию 1-го тейпа по внутренней поверхности кисти и предплечья от III–IV пальца через лучезапястный сустав к медиальному надмыщелку плечевой кости, а также по наружной поверхности кисти и предплечья по направлению к латеральному надмыщелку плечевой кости. После этого проводили аппликацию 1-й полоски на область лучезапястного сустава перпендикулярно предыдущим лентам (рис. 1). Циркулярное замыкание последней полоски вокруг лучезапястного сустава не осуществляли, так как в этом случае пациенты часто отмечали

усиление парестезий. При аппликации на переднюю поверхность руки выполняли максимальные разгибание и отведение в лучезапястном суставе, на заднюю поверхность — сгибание и приведение. Использовали легкую степень натяжения кинезиотейпа (15–25 % от максимальной). Ношение тейпа назначали по 5 дней с 2-дневным перерывом на протяжении 2 мес. В группе контроля лечебные процедуры не проводили.

Возможное отклеивание тейпа в области кисти предусматривалось способом аппликации, при котором якоря основной полоски тейпа фиксировали в проксимальной части предплечья, а не на ладони.

Также рассматривались безопасность и удобство использования кинезиотейпирования в терапии СКК.

Каждые 7 дней выполняли осмотр пациентов с оценкой жалоб, неврологического статуса и заполнением БО. При отсутствии жалоб и объективных проявлений лечение прекращали. Для констатации отдаленных результатов лечения оценивали клинические показатели через 3 мес после завершения терапии.

Перед статистической обработкой полученных результатов был проведен анализ исходной однородности исследуемых групп. Для количественных переменных выводы о наличии неоднородности сделаны на основании сравнения с помощью критерия Стьюдента (с поправкой Уэлча) для нормально распределенных данных и критерия Манна–Уитни, если данные хотя бы в одной из групп не имели нормального распределения, для категориальных переменных — с помощью χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Динамику показателей клинического осмотра и дополнительных методов обследования в декретированные сроки в зависимости от типа анализируемых данных оценивали с использованием критерия Мак-Немара, двухфакторного дисперсионного анализа, критерия Стюарта–Максвелла и χ^2 -критерия Пирсона [25].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все больные были информированы о процедуре обследования и используемых методах диагностики и лечения, после чего подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование полученных данных в научных целях. При ухудшении состояния по желанию пациент мог отказаться от исследования и получить лечение в полном объеме.

Результаты

В исследование были включены 120 человек (57,5 % — женщины) в возрасте 24–54 лет. Демографические и клинические характеристики исследованной когорты представлены в табл. 1.

По исследуемым клиническим показателям различия в основной и контрольной группах отсутствовали ($p > 0,05$) (табл. 2).



Рис. 1. Кинезиотейпирование при синдроме карпального канала

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациентов с синдромом карпального канала ($n = 120$)

Параметр	Значение	
	основная группа ($n = 70$)	контрольная группа ($n = 50$)
Мужчины, n (%)	31 (44,3)	20 (40)
Женщины, n (%)	39 (55,7)	30 (60)
Возраст, лет	$35,7 \pm 7,95$	$35,7 \pm 6,86$
Масса тела, кг	$72,9 \pm 10,67$	$75,6 \pm 11,23$
Рост, см	$171,9 \pm 7,04$	$172,4 \pm 7,04$

В исследовании приняли участие пациенты с начальной стадией СКК с давностью симптомов не более 12 мес; изменения в большинстве случаев касались правой (доминантной) руки, и только у 18 (15 %) человек СКК выявлен с 2 сторон.

По результатам тестирования с помощью монофиламентов на начальной стадии была обнаружена патология менее чем в половине случаев (40,8 %). Provocative tests оказались положительными в 63,3 % случаев.

Статистически значимые ($p < 0,05$) положительные изменения клинических показателей наблюдались только в основной группе: уменьшилось число больных, испытывающих онемение, парестезии и боль (табл. 3). Помимо субъективных симптомов изменились объективные клинические данные: снизился порог тактильной чувствительности, уменьшился балл по шкале БО (см. табл. 2).

После завершения лечения, продолжавшегося в течение 2 мес, у 17 (24,3 %) больных основной группы наступило полное выздоровление: купировались все субъективные жалобы, 42 (60 %) пациента отмечали значительное улучшение при сохранении некоторых симптомов СКК. Полное отсутствие эффекта от лечения отметили 11 (15,7 %) больных (рис. 2).

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с синдромом карпального канала до лечения

Параметр		Значение		P
		основная группа (n = 70)	контрольная группа (n = 50)	
Больные с наличием симптомов, n (%)	Л	17 (24,3)	12 (24)	0,72
	П	41 (58,6)	32 (64)	
	Л + П	12 (17,1)	6 (12)	
Больные с давностью симптомов, n (%)	до 3 мес	39 (55,7)	26 (52)	0,83
	3–12 мес	25 (35,7)	21 (42)	
	> 12 мес	6 (8,6)	3 (6)	
Онемение, n (%)		26 (37,1)	16 (32)	0,70
Парестезии, n (%)		65 (92,9)	49 (98)	0,68
Боль, n (%)		34 (48,6)	21 (42)	0,40
Балл по БО	ШВС	1,83 ± 0,56	1,80 ± 0,51	0,93
	ШФН	1,19 ± 0,13	1,18 ± 0,10	0,89
ППТЧ, n (%)		28 (40,0)	21 (42)	0,74
ППТ, n (%)		43(61,4)	33 (66)	0,61

Примечание. Здесь и в табл. 3: Л – левая рука; П – правая рука; БО – Бостонский опросник; ШВС – шкала выраженности симптомов; ШФН – шкала функциональных нарушений; ППТЧ – повышение порога тактильной чувствительности; ППТ – положительный провокационный тест.

Таблица 3. Клинические показатели у пациентов с синдромом карпального канала в зоне иннервации срединного нерва на фоне кинезиотейпирования

Параметр		Значение			
		через 1 мес после начала лечения		через 2 мес после начала лечения	
		основная группа (n = 70)	контрольная группа (n = 50)	основная группа (n = 70)	контрольная группа (n = 50)
Онемение, n (%)		10 (14,3)*. ***	16 (32,0)	5 (7,1)*. **. ***	21 (42,0)
Парестезии, n (%)		39 (55,7)*. ***	48 (96,0)	9 (12,9)*. **. ***	46 (92,0)
Боль, n (%)		20 (28,6)*. ***	19 (38,0)	5 (7,1)*. **. ***	20 (40,0)
ППТЧ, n (%)		10 (14,3)*. ***	21 (42,0)	5 (7,1)*. **. ***	21 (42,0)
ППТ, n (%)		25 (35)*. ***	28 (56)	19 (27)*. **. ***	30 (60)
Балл по БО	ШВС	1,11*. ***	1,18	1,04*. **. ***	1,18
	ШФН	1,49*. ***	1,80	1,04*. **. ***	1,85

* Статистически значимые различия показателей при сравнении с исходными данными (до лечения).

** Статистически значимые различия показателей при сравнении с результатами лечения через 1 мес.

*** Статистически значимые различия показателей при сравнении основной и контрольной групп.

В то же время в контрольной группе значительное улучшение наблюдалось через 1 мес у 1 (2 %) пациента, через 2 мес – у 3 (6 %) (см. рис. 2).

При повторном осмотре через 3 мес после завершения лечения возобновление проявлений СКК отмечено только у 1 (5,9 %) пациента из числа зафиксиро-

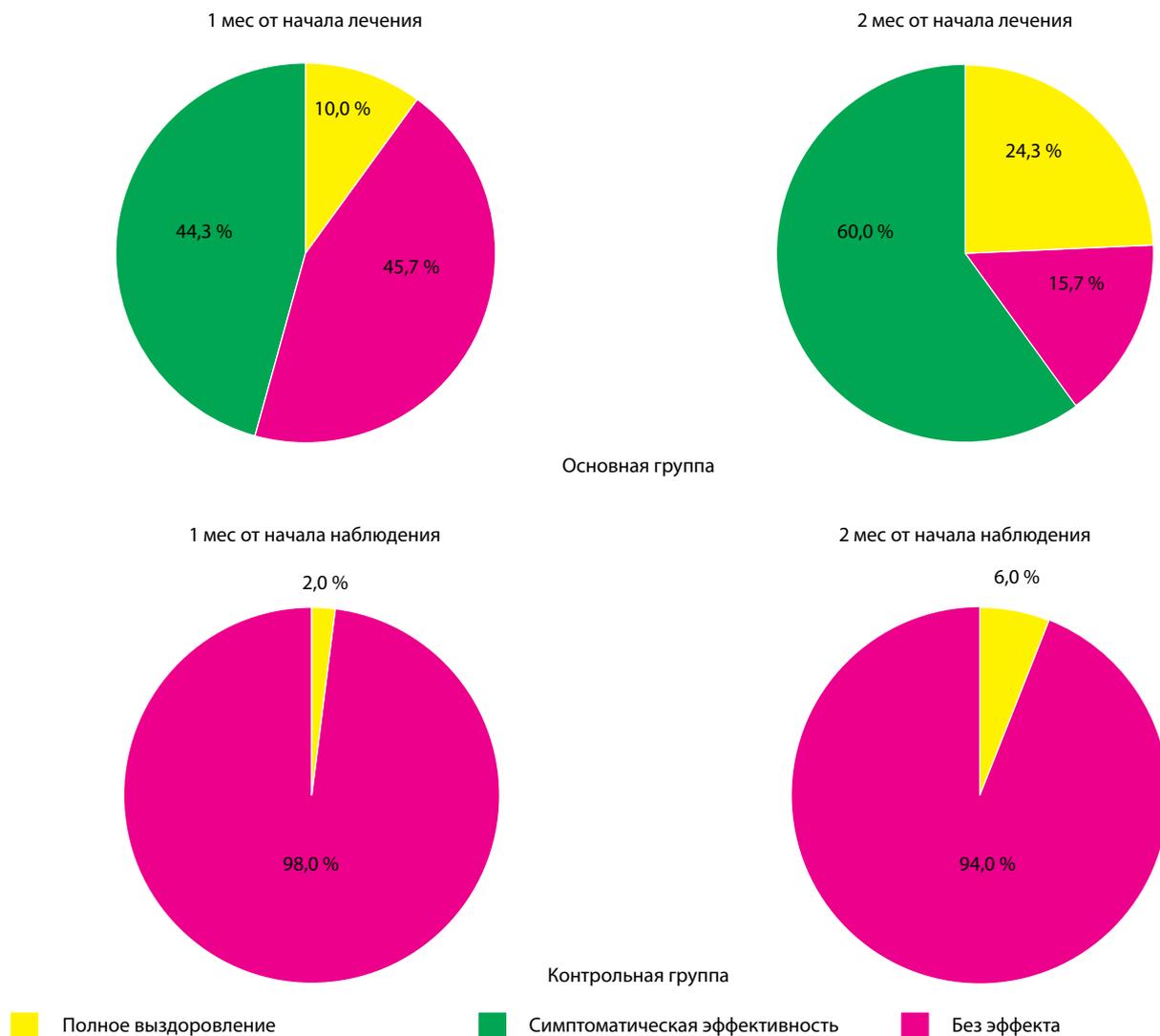


Рис. 2. Результаты лечения кинезиотейпированием в основной и контрольной группах

Таблица 4. Клиническая динамика синдрома карпального канала в основной группе на фоне лечения, n (%)

Результат лечения	Через 2 мес после начала лечения	Через 3 мес после завершения лечения	Рецидив
Полное выздоровление	17 (24,3)	16 (22,9)	1 (5,9)
Симптоматическая эффективность	42 (60,0)	31 (44,3)	11 (26,2)
Без эффекта	11 (15,7)	22 (31,4)	

равовших полное исчезновение симптомов; среди лиц, ранее наблюдавших значительное улучшение, но не полное исчезновение симптомов, рецидив выявлен в 11 (26,2 %) случаях (табл. 4).

Ни у одного пациента исследуемой группы аллергических реакций не отмечено. У 6 (8,6 %) больных в первые 30 мин после аппликации тейпа возникало чувство дискомфорта и парестезии. Эти эффекты во всех случаях купировались повторным выполнением кинезиотейпирования с использованием другой

степени натяжения тейпов и растяжения подлежащих тканей. На более поздних сроках наблюдения нежелательных изменений состояния не отмечено ни в одном случае.

Обсуждение

В представленной выборке пациентов преобладали женщины среднего возраста, что соотносится с данными литературы по эпидемиологическим исследованиям СКК [5, 6, 26].

Больше половины пациентов имели давность проявлений СКК не более 3 мес, остальные — в пределах 1 года. Основными признаками СКК были парестезии, отмеченные практически у всех пациентов, в то время как онемение и боль наблюдались в значительно меньшем числе случаев. Таким образом, в совокупности с отсутствием значимых изменений по данным ЭМГ-исследования срединного нерва СКК в стадии начальных клинических проявлений характеризуется развитием парестезий; боли и онемение кисти встречаются менее чем в половине случаев. В нашем исследовании выявлено, что изолированное использование монофиламентов и провокационных тестов на начальной стадии СКК имеет ограниченное диагностическое значение. Таким образом, оценка жалоб и сенсорных ощущений считается основой для установления диагноза СКК в стадии начальных проявлений.

При проведении кинезиотейпирования в качестве монотерапии у пациентов с клиническими признаками СКК при отсутствии значимых ЭМГ-изменений наибольшая положительная динамика наблюдалась при оценке субъективных чувствительных расстройств. Уменьшение интенсивности парестезий отметили все пациенты, причем в половине случаев через 1 мес после начала терапии они купировались полностью. На фоне продолжающейся терапии эффективность ее усиливалась. Так, через 2 мес после начала лечения только 12,9 % больных жаловались на парестезии в пальцах кисти, тогда как через 1 мес после начала лечения этот процент был существенно выше — 55,7 %.

Сходные тенденции отмечены относительно таких симптомов, как боль и онемение, доставляющих наибольший дискомфорт и ограничение в повседневной активности до лечения.

Достоверная динамика изменений баллов БО в основной группе отражает улучшение, но при этом клиническая значимость данного показателя вызывает ряд

вопросов. Это связано с тем, что в количественном выражении значения меняются, но не столь активно, как ожидалось. Среди факторов, влияющих на показатели БО, основную роль играет невозможность избежать факта субъективизма при заполнении опросников, что заставляет проявлять осторожность при рассмотрении получаемых результатов.

Оценка основных анализируемых признаков СКК в стадии начальных проявлений показала, что 15,7 % пациентов не наблюдали эффекта от монотерапии кинезиотейпированием, а рецидив симптомов в когорте основной группы с полным исчезновением признаков СКК и в когорте с симптоматической эффективностью развился в 5,9 и 26,2 % соответственно.

Таким образом, в нашей выборке кинезиотейпирование продемонстрировало свою эффективность, безопасность и удобство использования у пациентов с СКК в стадии начальных проявлений. Ни у одного пациента не возникло непосредственных и отдаленных аллергических или других побочных реакций, так как отсутствие фармакологических веществ в клеевой основе тейпа сводит к минимуму нежелательные кожные и иные реакции.

Выводы

Кинезиотейпирование в виде монотерапии на начальных стадиях СКК, не сопровождающихся изменением ЭМГ-параметров проведения по моторным и сенсорным волокнам срединного нерва, продемонстрировало купирование субъективных симптомов у большинства пациентов. Для введения метода кинезиотейпирования в рекомендации в качестве альтернативного способа лечения пациентов с СКК на стадии начальных проявлений, отказывающихся от стандартных общепринятых способов инвазивной терапии, необходимо проведение дополнительного мультицентрового исследования по унифицированному протоколу на большей когорте пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследователи не связаны с фирмами, производящими и реализующими тейпы. Исследование финансировалось из личных средств авторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Luchetti R., Amadio P. Carpal tunnel syndrome. Berlin: Springer-Verlag, 2007. 405 p.
- Скоромец А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Л.: Медицина, 1989. 320 с. [Skoromets A.A. Topical diagnostics of nervous system diseases. Leningrad: Meditsina, 1989. 320 p. (In Russ.)].
- Dawson D.M. Entrapment neuropathies of the upper extremities. N Engl J Med 1993;329(27):2013–8. DOI: 10.1056/NEJM199312303292707. PMID: 8247077.
- Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R. et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. JAMA 1999;282(2):153–8. PMID: 10411196.
- De Krom M.C., Knipschild P.G., Kester A.D. et al. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. J Clin Epidemiol 1992;45(4):373–6. PMID: 1569433.
- Spahn G., Wollny J., Hartmann B. et al. Metaanalysis for the evaluation of risk factors for carpal tunnel syndrome (CTS) Part I. General factors. Z Orthop Unfall 2012;150(5):503–15. DOI: 10.1055/s-0032-1315345. PMID: 23076749.
- Spahn G., Wollny J., Hartmann B. et al. Metaanalysis for the evaluation of risk factors for carpal tunnel syndrome (CTS) Part II. Occupational risk factors. Z Orthop Unfall 2012;150(5):516–24. DOI: 10.1055/s-0032-1315346. PMID: 23076750.
- Law H.Z., Amirlak B., Cheng J. et al. An association between carpal tunnel syndrome

- and migraine headaches – national health interview survey, 2010. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3(3):e333.
DOI: 10.1097/GOX.0000000000000257.
PMID: 25878944.
9. Padua L., Padua R., Lo Monaco M. et al. Multiperspective assessment of carpal tunnel syndrome: a multicenter study. *Italian CTS Study Group. Neurology* 1999;53(8):1654–9. PMID: 10563608.
10. Никитин С.С., Маслак А.А., Куренков А.Л. и др. Особенности диагностики синдрома карпального канала с помощью электромиографии и ультразвукового исследования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013;7(4):20–6. [Nikitin S.S., Maslak A.A., Kurenkov A.L. et al. EMG and ultrasound in the diagnostics of carpal tunnel syndrome. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2013;7(4):20–6. (In Russ.)]
11. Белова Н.В., Юсупова Д.Г., Лагода Д.Ю. и др. Современные представления о диагностике и лечении карпального туннельного синдрома. *Русский медицинский журнал* 2015;23(24):1429–32. [Belova N.V., Yusupova D.G., Lagoda D.Yu. et al. Current pre-representation of the diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2015;23(24):1429–32. (In Russ.)].
12. Cartwright M.S., Hobson-Webb L.D., Boon A.J. et al. American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine. evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2012;46(2):287–93. DOI: 10.1002/mus.23389. PMID: 22806381.
13. Kamolz L.P., Beck H., Haslik W. et al. Carpal tunnel syndrome: a question of hand and wrist configurations? *J Hand Surg Br* 2004;29(4):321–4. DOI: 10.1016/j.jhsb.2003.09.010. PMID: 15234493.
14. American Academy of Orthopaedic Surgeons. *Clinical practice guideline on the treatment of carpal tunnel syndrome*. Chicago: IL, 2008. Pp. 10–3.
15. Hall B., Lee H.C., Fitzgerald H. et al. Investigating the effectiveness of full-time wrist splinting and education in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Occup Ther* 2013;67(4):448–59. DOI: 10.5014/ajot.2013.006031. PMID: 23791320.
16. Ali R.R., Battecha K.H., Mansour W.T. Influence of kinesio tape in treating carpal tunnel syndrome. *J Med Sci Clin Res* 2013;1(1):1–09.
17. Kosery Soheir M., Elshamy Fayiz F., Allah Hamid A. Effect of kinesio tape in the treatment of antenatal carpal tunnel syndrome. *Indian J Physiotherapy Occupational Therapy* 2012;6(3):116–20.
18. Georgiew F. Provocative tests used in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Med Rehabil* 2007;11(4):7–17.
19. Levine D.W., Simmons B.P., Koris M.J. et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(11):1585–92. PMID: 8245050.
20. Ozcan A., Tulum Z., Pinar L., Başkurt F. Comparison of pressure pain threshold, grip strength, dexterity and touch pressure of dominant and non-dominant hands within and between right- and left-handed subjects. *J Korean Med Sci* 2004;19(6):874–8. DOI: 10.3346/jkms.2004.19.6.874. PMID: 15608401. PMID: 15608401.
21. MacDermid J.C., Kramer J.F., Roth J.H. Decision making in detecting abnormal Semmes–Weinstein monofilament thresholds in carpal tunnel syndrome. *J Hand Ther* 1994;7(3):158–62. PMID: 7951707.
22. American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: summary statement. *Muscle Nerve* 2002;25(6):918–22. DOI: 10.1002/mus.10185. PMID: 12115985.
23. Rosenberger W.F., Lachin J.M. The use of response-adaptive designs in clinical trials. *Control Clin Trials* 1993;14(6):471–84. PMID: 8119063.
24. Kase K., Wallis J., Kase T. *Clinical therapeutic applications of the kinesio taping® method*. 2nd edn. Toyko: Ken Ikai Co Ltd, 2003. 250 p.
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data. Use of a package of the Statistica application programs*. Moscow: Media Sfera, 2002. 312 p. (In Russ.)].
26. English J.H., Gwynne-Jones D.P. Incidence of carpal tunnel syndrome requiring surgical decompression: A 10.5-year review of 2,309 patients. *J Hand Surg Am* 2015;40(12):2427–34. DOI: 10.1016/j.jhsa.2015.07.029. PMID: 26460063.

Воспалительная опухоль Кюттнера как причина пареза подъязычного нерва: обзор литературы и описание клинического случая

И.В. Бородулина, В.В. Шведков

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Ирина Владимировна Бородулина irina.borodulina@gmail.com

Хронический склерозирующий сиалоаденит, или опухоль Кюттнера, — доброкачественное опухолеподобное хроническое воспалительное заболевание слюнной железы, преимущественно поражающее поднижнечелюстную железу и впервые описанное немецким врачом Н. Küttner в 1896 г. Заболевание морфологически характеризуется деформацией и расширением протоков с плотной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, прогрессирующим перидуктальным фиброзом и атрофией ацинусов. Клиническое проявление патологии — безболезненное увеличение поднижнечелюстных слюнных желез, чаще одностороннее. В настоящее время опухоль Кюттнера рассматривается в структуре болезни, ассоциированной с иммуноглобулином G4 (IgG4) — патологии, характеризующейся выраженной инфильтрацией пораженного органа IgG4-положительными клетками, прогрессирующим фиброзом и повышенным серологическим уровнем IgG4. В клинической практике опухоль Кюттнера представляет собой непростую диагностическую задачу, так как дифференцируется с рядом заболеваний, в первую очередь со злокачественной опухолью слюнной железы. В настоящей статье представлен клинический случай хронического склерозирующего сиалоаденита у больной 69 лет с парезом подъязычного нерва вследствие компрессии воспалительной опухолью Кюттнера, обсуждены этапы дифференциальной диагностики болезни, первым из которых было подозрение на острое нарушение мозгового кровообращения.

Ключевые слова: хронический склерозирующий сиалоаденит, опухоль Кюттнера, IgG4-ассоциированная болезнь, парез подъязычного нерва, острое нарушение мозгового кровообращения

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-36-42

Küttner tumour as the cause of a hypoglossal nerve palsy: case report and literature review

I.V. Borodulina, V.V. Shvedkov

Scientific Center of Neurology; 80 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia

Chronic sclerosing sialadenitis, also known as Küttner's tumor, is a benign tumour-like chronic inflammatory lesion of the salivary glands predominantly involving the submandibular gland. It was first described in 1896 by H. Küttner, a German physician. Histopathological examination reveals dilated ducts with a dense lymphoplasmacytic infiltration, periductal fibrosis and acinar atrophy. Clinical characteristics include painless swelling of the submandibular gland. Mostly the submandibular gland is affected unilaterally. For the moment Küttner's tumor is thought to be a lesion of immunoglobulin G4-related disease (IgG4-related disease). This is an inflammatory condition accompanied by dense lymphoplasmacytic infiltrate rich in IgG4-positive plasma cells, fibrosis in various organs and elevated serum IgG4 levels. Küttner's tumour creates an interesting diagnostic dilemma in clinical practice because it resembles closely the clinical characteristics of malignancy. Herein, we report the case of a 69-year-old female with the hypoglossal nerve paresis caused by IgG4-associated chronic sclerosing sialadenitis. At first stroke was suspected.

Key words: chronic sclerosing sialadenitis, Küttner's tumor, IgG4-related disease, hypoglossal nerve paresis, stroke

Введение

Хронический склерозирующий сиалоаденит, или опухоль Кюттнера, — доброкачественное хроническое воспалительное заболевание поднижнечелюстной слюнной железы, морфологически характеризующееся деформацией и расширением протоков с плотной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, прогрессирующим перидуктальным фиброзом и атрофией ацинусов (рис. 1). Типичное клиническое проявление патологии — увеличение поднижнечелюстных

слюнных желез, чаще одностороннее. При пальпации слюнная железа плотная, подвижная, безболезненная, не спаяна с кожей, реакции со стороны окружающих тканей нет [1].

Впервые хронический склерозирующий сиалоаденит был описан немецким врачом Н. Küttner в 1896 г. на основании клинических наблюдений 4 пациентов с односторонним поражением поднижнечелюстной слюнной железы, которое было расценено как опухоль. Однако гистологически была выявлена картина

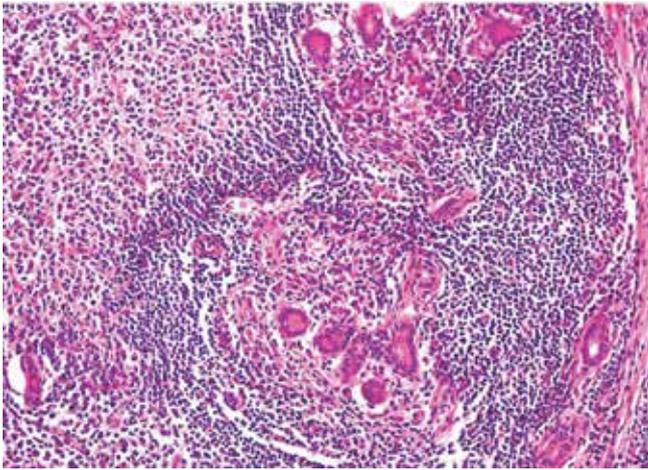


Рис. 1. Гистологический срез опухоли Кюттнера со слюнными протоками, участками хронического воспаления, лимфоидными фолликулами и перидуктальным фиброзом

хронического интерстициального воспаления. Этиология заболевания осталась неизвестна, в качестве лечения доктор предложил радикальную сиалоаденэктомию [2].

Начиная со 2-й половины XX в. в научных публикациях регулярно встречается описание патологии под названием «опухоль Кюттнера», при этом преобладают, как правило, сообщения об отдельных клинических случаях. Этиологическая основа заболевания длительное время оставалась спорной. Разные авторы высказывали предположения, что хроническое склерозирующее воспаление слюнной железы является следствием сиалолитиаза и сопутствующих ему закупорки протоков и увеличения вязкости секрета; существовали гипотезы о развитии воспалительной гипертрофии на фоне сахарного диабета [3, 4]. Однако вскоре стали появляться сообщения, большая часть которых принадлежит исследователям из Японии, с данными, свидетельствующими об аутоиммунной природе заболевания. S. Sekine и соавт. обнаружили связь между воспалением слюнных желез и идиопатическим ретроперитонеальным фиброзом, показав одинаковую гистологическую и иммуногистохимическую (ИГХ) основу поражения, предположительно опосредованного макрофагами [5]. M. Kojima и соавт. определили гистологически в структуре пораженной железы инфильтрацию клетками, сходными с В-клеточной лимфомой MALT-типа, т. е. с клетками маргинальной зоны фолликула лимфатического узла (ЛУ) [6]. K. Tsuneyama и соавт. описали опухоль Кюттнера, ассоциированную со склерозирующим холангитом, — обе патологии имели одинаковую гистологическую картину. Исследователи предположили, что в основе поражения слюнных и желчных протоков лежат одинаковые иммунные реакции [7].

Следует отметить, что в это время в научном мире активно формировалось представление о болезни, ассоциированной с иммуноглобулином G4 (IgG4) [8].

Начиная с отдельно взятых наблюдений, постепенно, опираясь на растущее число публикаций, описывающих мультиорганное поражение, и громкое открытие Н. Намао и соавт., впервые выявивших увеличение сывороточных концентраций IgG4 у пациентов с аутоиммунным панкреатитом, IgG4-ассоциированную болезнь признали самостоятельной нозологической формой [8, 9].

Вскоре S. Kitagawa и соавт. на примере 12 пациентов показали IgG4-ассоциированную природу хронического склерозирующего сиалоаденита, а также определили 2 типа данной патологии: с вовлечением экстрасаливарной железистой ткани (системное поражение) и затрагивающий лишь слюнные железы (локализованное поражение) [10]. Последующие научные публикации свидетельствовали в пользу IgG4-связанной этиологии патологического процесса [11–13]. Таким образом, в настоящий момент хронический склерозирующий сиалоаденит рассматривается в структуре IgG4-ассоциированной болезни — нозологии с неизвестной пока этиологией и мультиорганным вовлечением в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-положительными клетками, прогрессирующим фиброзом и повышенным серологическим уровнем IgG4.

Несмотря на данный факт, опухоль Кюттнера остается диагностической дилеммой. Выявление у пациента плотной безболезненной субстанции в поднижнечелюстной зоне в первую очередь наталкивает клинициста на мысль о злокачественной опухоли. Так, по данным литературы, до 80 % образований слюнной железы имеют злокачественную природу [14]. Провести дифференциальную диагностику между опухолью Кюттнера и злокачественным новообразованием, в частности карциномой слюнной железы, возможно только при гистологическом исследовании [15]. Y.H. Chou и соавт. предложили метод игольчатой биопсии железы под контролем цветовой доплеровской ультрасонографии как альтернативу хирургическому удалению, однако их исследование базировалось на малом числе пациентов [16]. Магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), а также позитронно-эмиссионная томография не позволяют достоверно определить природу патологического процесса, так как демонстрируют лишь увеличение слюнной железы, при этом могут наблюдаться захват и накопление контрастного вещества [15]. Как правило, в клинической практике отдают предпочтение хирургическому удалению железы и последующей гистопатологической диагностике, позволяющей определить характер поражения.

Отдельно от опухоли Кюттнера рассматривается болезнь Микулича — IgG4-ассоциированная патология, при которой поражаются все группы слюнных и слезных желез. Также дифференцируют хронический скле-

Дифференциальная диагностика поражений слюнной железы

Нозология/ дифференциальный признак	Хронический склерозирующий сиалоаденит	Злокачественное ново- образование (карцинома)	Болезнь Микулича	Болезнь Шегрена	Саркоидоз	Туберкулез	Неспеци- фический сиалоаденит
Наличие уплотнения в области слюнной железы	+	+	+	+	+	+	±
Локальный болевой синдром	–	±	–	–	±	±	+
Повышение температуры тела	–	–	–	±	±	Субфебрилитет	+
Нарушение функции слюнной железы	±	–	–	+	+	+	+
Прогрессирование заболевания	Медленное	Медленное	Медленное	Медленное	Быстрое	Медленное	Быстрое
Поражение других органов и тканей	± (иногда поражаются регионарные лимфатические узлы)	Поражение регионарных лимфатических узлов и/или инфильтрация окружающих мягких тканей	Поражаются несколько слюнных желез и слезные железы (сохраненная секреция слезных желез)	Поражение слезных желез (сухой кератоконъюнктивит)	Поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов, слезных желез	–	–
Серологическая диагностика	Повышение сывороточного IgG4	Нет специфических показателей	Отсутствие аутоантител, повышение сывороточного IgG4	Положительные анти-Ro(SSA)- и/или La(SSB)-антитела	Нет специфических показателей	Нет специфических показателей (используется бактериологический метод – микроскопия мазка слюны)	Нет специфических показателей
Гистологические признаки	Лимфоплазмочитарная инфильтрация, перидуктальный фиброз, атрофия ацинусов	Характерные опухолевые клетки	Диффузный лимфоидный инфильтрат, сдавление протоков, протоки и концевые отделы сохранены	Лимфогистиоцитарная перидуктальная инфильтрация, деструкция ацинусов	Неказеозные эпителиоидные гранулемы	Милиарные бугорки, характерные гранулемы с казеозным некрозом	Картина неспецифической воспалительной реакции

розирующий сиалоаденит и болезнь Шегрена – системное аутоиммунное заболевание с характерными клиническими и серологическими признаками. Кроме поражения слюнных желез, преимущественно околоушных, с нарушением секреции, вследствие чего ощущается сухость во рту, для данной патологии характерны развитие сухого кератоконъюнктивита, положительные анти-Ro(SSA)- и/или La(SSB)-антитела при иммунологическом анализе крови, а также специфические внежелезистые проявления (артралгии, миозиты, периферическая полинейропатия и др.).

Помимо перечисленных нозологий, следует дифференцировать хронический склерозирующий сиалоаденит и другие патологии, при которых поражаются слюнные железы, такие как:

- саркоидоз – хроническое мультисистемное гранулематозное заболевание с неизвестной этиологией

и наиболее частым поражением легких, а также корневых ЛУ. Двустороннее увеличение слюнных желез, чаще всего околоушных, наблюдается у 4–7 % пациентов [1]. Морфологическим субстратом заболевания являются неказеозные эпителиоидные гранулемы;

- хронический специфический сиалоаденит (туберкулез слюнных желез, сифилитическое поражение);

- хронический неспецифический сиалоаденит вследствие инфекционного поражения и нарушения местного иммунитета.

Таким образом, дифференциальная диагностика поражения слюнных желез является сложной и многоэтапной задачей, определяющей выбор метода лечения и прогноз течения заболевания (см. таблицу). Для постановки окончательного диагноза опухоли Кютгнера кроме серологического исследования крови,

несомненно, требуются данные морфологического и ИГХ-исследований.

В настоящей статье мы представляем клиническое наблюдение случая хронического склерозирующего сиалоаденита, вследствие которого развилась компрессионная нейропатия подъязычного нерва, что обусловило нестандартный диагностический путь.

Клинический случай

Больная А., 69 лет, обратилась 09.01.2015 в поликлинику по месту жительства с жалобами на нечеткость речи, трудности при приеме твердой пищи, периодические головные боли. Вышеуказанные симптомы развивались подостро, в течение 1 мес. Пациентка отмечала появление дизартрии и ощущение дискомфорта при пережевывании пищи без болевого синдрома в околоушной области. Из анамнеза известно, что больная на протяжении 8 лет страдает артериальной гипертензией с эпизодами повышения артериального давления до 160/100 мм рт. ст., постоянно антигипертензивные препараты не принимает, рабочее артериальное давление 120/80 мм рт. ст. В 2009 г. поставлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения. Было заподозрено очаговое ишемическое поражение головного мозга, в связи с чем 16.01.2015 пациентке амбулаторно проведена МРТ головного мозга, при которой выявлены единичные сосудистые очаги в белом веществе теменных долей. С 22.01.2015 вышеуказанные симптомы (дизартрия, ощущение дискомфорта при пережевывании пищи) стали нарастать, по поводу чего больная направлена неврологом на госпитализацию с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). С 29.01.2015 по 12.01.2015 пациентка находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении Химкинской центральной клинической больницы, где диагноз ОНМК не подтвердили. Было проведено дообследование (МРТ шейного отдела позвоночника, клинические анализы крови и мочи, исследование крови на сифилис, гепатиты, вирус иммунодефицита человека, коагулограмма, электрокардиографическое исследование) и поставлен диагноз: цереброваскулярная болезнь; дисциркуляторная энцефалопатия II стадии с цефалгическим, умеренным вестибулоатактическим, цереброастеническим синдромами; церебросклероз; вертеброгенная цервикалгия с умеренным болевым, мышечно-тоническим синдромами; нейропатия подъязычного нерва справа. Таким образом, на данном этапе была обнаружена патология правого подъязычного нерва, однако ее этиология не была установлена.

Проводилась противоотечная, антигипертензивная, противовоспалительная инфузионная терапия, на фоне которой пациентка отмечала купирование головных болей. Нечеткость речи, трудности при приеме твердой пищи сохранялись.

20.02.2015 больная обратилась за консультацией в Научный центр неврологии. При клинико-неврологическом обследовании выявлены дизартрия, резкая девиация

языка вправо, равномерная атрофия правой половины языка. Фасцикуляции на обеих половинах языка и в области лицевой мускулатуры не зарегистрированы. Дисфония отсутствовала. Отмечалась небольшая сглаженность правой носогубной складки. Глоточные рефлексы симметричные, живые. Положение язычка центральное. Сухости во рту нет. Со стороны остальных черепных нервов патологии не выявлено. Мышечная сила и тонус в конечностях удовлетворительные, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности нет. Сухожильные и периостальные рефлексы на руках и ногах симметричные, средней живости. Патологических рефлексов, рефлексов орального автоматизма не выявлено. Симптомы натяжения отрицательные. Координаторная сфера без изменений. Отмечалось умеренное напряжение паравертебральных мышц шейного отдела позвоночника. Менингеальных и общемозговых симптомов нет. Гемодинамические показатели в норме. Температура тела 36,6 °С. При пальпации впервые было обнаружено безболезненное уплотнение, не спаянное с кожей, размером около 3 см в диаметре, в правой поднижнечелюстной области. В предоставленной медицинской документации обращал на себя внимание тот факт, что пациентка с 2006 г. наблюдалась у гематолога по поводу шейной лимфаденопатии, однако последние 3 года у специалистов не консультировалась. При прицельном опросе больная отмечает, что обращалась к гематологу в связи с тем, что около 10 лет назад обнаружила у себя плотные образования в околоушной и поднижнечелюстной областях. Со слов пациентки, было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором обнаружено увеличение шейных ЛУ, рекомендовано наблюдение.

С учетом данного обстоятельства, а также неуточненного образования, увеличенного в размерах, в правой поднижнечелюстной области, выявленного при повторной МРТ головного мозга (рис. 2), больной было рекомендовано пройти дополнительное обследование: УЗИ лимфатической системы и консультацию гематолога.

По результатам УЗИ лимфатической системы от 27.02.2015 выявлены следующие изменения: правый верхний шейный ЛУ увеличен до 27 × 10 мм, гипозохогенный, без усиления кровотока; правый поднижнечелюстной ЛУ увеличен до 14 × 9 мм, гипозохогенный, без усиления кровотока. Изменений в мезентериальных, подвздошных, забрюшинных, надключичных, подключичных, аксиллярных ЛУ не обнаружено. Пациентка консультирована гематологом, системная патология исключена, однако генез выявленной лимфаденопатии остается неуточненным, рекомендовано динамическое наблюдение.

В связи с сохраняющейся неврологической симптоматикой больная после повторного обращения в научно-консультативное отделение Научного центра неврологии была направлена на дообследование в Гематологический научный центр. По данным КТ средостения обнаружены единичные верхние медиастинальные ЛУ небольших раз-

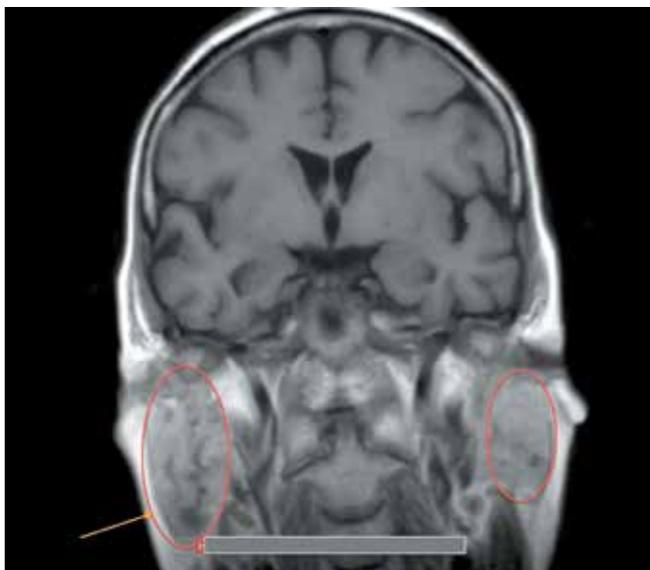


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга (режим T1). Стрелкой указано образование в правой поднижнечелюстной области



Рис. 3. Пациентка А. через 2 мес после оперативного лечения

меров (до 6 мм), множественные претрахеоретрокаважные, паратрахеальные и субортальные ЛУ размерами до 14 мм, бифуркационные – до 34 мм; фиброзные изменения в обоих легких. С диагнозом периферической и вну-



Рис. 4. Пациентка А. через 11 мес после оперативного лечения

тригрудной лимфаденопатии неутонченной природы пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение Гематологического научного центра для проведения операционной биопсии поднижнечелюстного ЛУ. 23.03.2015 выполнено оперативное вмешательство, в ходе которого было выявлено, что увеличенное образование представляет собой слюнную железу. Материал был направлен на гистологическое исследование. По данным гистопатологического анализа материала ткань слюнной железы с расширенными протоками, перидуктальным фиброзом, наличием лимфоидных фолликулов, инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками. Заключение: в пределах исследованного материала элементов опухолевого роста, в том числе данных, подтверждающих лимфому, нет. Морфологическая картина может соответствовать иммуноопосредованному или аутоиммунному заболеванию. Дифференциальный диагноз проводится между болезнью Шегрена и IgG4-связанным заболеванием. Рекомендуется выполнение ИГХ-исследования.

При ИГХ-исследовании выявлены данные, подтверждающие IgG4-связанное заболевание (доля IgG4 в IgG – около 30 %) – опухоль Кюттнера.

В серологическом анализе крови анти-Ro(SSA)-, La(SSB)-антител не обнаружено. Уровень IgG4 сыворотки крови в послеоперационном периоде был несколько

повышен и составил 1,48 г/л (нормальные значения для взрослых 0,10–1,35 г/л).

После удаления увеличенной слюнной железы у пациентки полностью восстановилась речь, регрессировала дисфагия, уменьшилась степень девиации языка вправо, однако в послеоперационном периоде сохранялась гипотрофия правой половины языка (рис. 3). Больная была приглашена на контрольный неврологический осмотр через 2 и 11 мес. В настоящее время (через 11 мес после хирургического лечения) отмечается частичный регресс гипотрофии мышц правой половины языка (рис. 4), в неврологическом статусе без отрицательной динамики. Соматических жалоб пациентка не предъявляет. По данным контрольной КТ средостения от 03.11.2015 динамики не отмечено.

Клинический диагноз: компрессионная нейропатия правого подъязычного нерва вследствие его сдавления опухолью Кюттнера.

Обсуждение

Представленный клинический случай является одним из редких описаний в отечественной литературе. Характерной его особенностью считается то, что наличие анамнестических данных об артериальной гипертензии и дебют заболевания в виде подострого нарушения речи могли бы привести к диагностическому заблуждению в плане развития ОНМК в стволе головного мозга и поражения бульбарных структур [17, 18]. Однако после исключения острой сосудистой патологии на предыдущем стационарном этапе возникла необходимость углубленного диагностического поиска [19–21]. В структуре жалоб пациентки обращали на себя внимание указания на дисфагию в виде трудностей при приеме твердой пищи, а также дизартрию, что требовало исключения бульбарного синдрома. При более тщательном клинико-неврологическом осмотре не обнаружено симптомов поражения языкоглоточного и блуждающего нервов, в связи с чем описание жалоб больной мы расценили как нарушение оральной фазы акта глотания в виде снижения функции формирования и передвижения пищевого комка, вызвавшее общий дискомфорт в процессе принятия

пищи. Выявленная клиническая картина соответствовала изолированному парезу подъязычного нерва, что позволило направить пациентку на специальное дополнительное обследование.

Лишь хирургическое удаление увеличенного образования с последующим гистологическим исследованием материала позволили установить правильный диагноз, что подтверждают данные литературы, свидетельствующие о низком уровне дооперационной диагностики [15]. Частичный регресс клинической симптоматики после оперативного удаления гипертрофированной слюнной железы указывает на то, что она была компримирующим субстратом, явившись причиной пареза подъязычного нерва. Согласно нашему предположению на основе нейровизуализационных и клинико-неврологических данных анатомический уровень компрессии — поднижнечелюстной треугольник в области заднего брюшка двубрюшной мышцы.

После гистологического исследования мы провели дифференциальную диагностику между болезнью Шегрена и воспалительной опухолью Кюттнера. Окончательный клинический диагноз был поставлен с помощью данных серологического и ИГХ-исследований.

Заключение

Таким образом, хронический склерозирующий сиалоаденит, или опухоль Кюттнера, по современным представлениям являющийся IgG4-опосредованным патологическим процессом, может маскироваться под вид других заболеваний, таких как злокачественное новообразование и ОНМК, что было продемонстрировано в представленном клиническом случае. Прогноз данного состояния благоприятный.

Авторы надеются, что этот клинический разбор расширит кругозор специалистов, которые смогут рассмотреть хронический склерозирующий сиалоаденит как одну из возможных причин прогрессирующей дизартрии и включать в клинический осмотр пациентов с подобной жалобой пальпацию и УЗИ слюнных желез.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хирургическая стоматология. Воспалительные и дистрофические заболевания слюнных желез: учебное пособие. Под ред. А.М. Панина. М.: Литтерра, 2011. 208 с. [Surgical dentistry. Inflammatory and dystrophic diseases of salivary glands: manual. Ed. by A.M. Panin. Moscow: Litterra, 2011. 208 p. (In Russ.)].
2. Küttner H. Über entzündliche Tumoren der Submanxillar-speicheldrüse. Bruns Bieter Klin Chir 1896;15:815–34.
3. Roh J.L., Kim J.M. Küttner's tumour: unusual presentation with bilateral involvement of the lacrimal and submandibular glands. Acta Otolaryngol 2005;125(7): 792–6. DOI:10.1080/00016480510026953. PMID: 16012044.
4. Huang C., Damrose E., Bhuta S. et al. Küttner tumour (chronic sclerosing sialadenitis). Am J Otolaryngol 2002;23(6): 394–7. PMID: 12430136.
5. Sekine S., Nagata M., Watanabe T. Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. Pathol Int 1999;49(7):663–7. PMID: 10504530.
6. Kojima M., Nakamura S., Itoh H. et al. Küttner's tumor of salivary glands resembling marginal zone B-cell lymphoma of the MALT type: a histopathologic and immunohistochemical study of 7 cases. Int J Surg Pathol 2004;12(4):389–93. PMID: 15494864.
7. Tsuneyama K., Saito K., Ruebner B.H. et al. Immunological similarities between

- primary sclerosing cholangitis and chronic sclerosing sialadenitis: report of the overlapping of these two autoimmune diseases. *Dig Dis Sci* 2000;45(2):366–72. PMID: 10711453.
8. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. Монография. Первый Медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. М.: Форте Принт, 2014. 128 с. [Bueverov A.O., Kucheryavyy Yu.A. IgG4-associated disease. Monography. I.M. Sechenov First Medical State University, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University. Moscow: Forte Print, 2014. 128 p. (In Russ.)].
9. Hamano H., Kawa S., Ochi Y. et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359(9315):1403–4. PMID: 11978339.
10. Kitagawa S., Zen Y., Harada K. et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterises chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):783–91. PMID: 15897744.
11. Tanaka K., Harada H., Kayamori K., Omura K. Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland as the initial symptom of IgG4-related disease: a case report. *Tonoku J Exp Med* 2015;236(3):193–8. DOI: 10.1620/tjem.236.193. PMID: 26084640.
12. Harrison J.D., Rodriguez-Justo M. Commentary on IgG4-related sialadenitis: Mikulicz's disease, Küttner's tumour, and eponymy. *Histopathology* 2011;58(7):1164–6. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03824.x. PMID: 21707715.
13. Markowski J., Gierek T., Witkowska M. et al. Küttner's tumor (chronic sclerosing sialadenitis) – a rare cause of submandibular gland enlargement. *Otolaryngol Pol* 2011;65(4):289–92. DOI: 10.1016/S0030-6657(11)70693-X. PMID: 2200148.
14. Kiverniti E., Singh A., Clarke P. Küttner's tumour: an unusual cause of salivary gland enlargement. *Hippokratia* 2008;12(1):56–8. PMID: 18923750.
15. Chow T.L., Chan T.T., Choi C.Y., Lam S.H. Küttner's tumour (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: a clinical perspective. *Hong Kong Med J* 2008;14(1):46–9. PMID: 18239243.
16. Chou Y.H., Tiu C.M., Li W.Y. et al. Chronic sclerosing sialadenitis of the parotid gland: diagnosis using color Doppler sonography and sonographically guided needle biopsy. *J Ultrasound Med* 2005;24(4):551–5. PMID: 15784774.
17. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007;1(1):17–22. [Piradov M.A. Intensive stroke therapy: problem perception. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2007;1(1):17–22. (In Russ.)].
18. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007;1(1):5–9. [Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Piradov M.A. Neurology and neurologic sciences – development forecast. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2007;1(1):5–9. (In Russ.)].
19. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. *Врач* 2009;(9):43–4. [Suponeva N.A., Pavlov E.V. Diagnostics and basic therapy of chronic polyneuropathies. *Vrach* = *Physician* 2009;(9):43–4. (In Russ.)].
20. Зиганшин Р.Х., Арапиди Г.П., Азаркин И.В. и др. Протеомные технологии для выявления в сыворотке крови потенциальных биомаркеров аутоиммунных демиелинизирующих полиневропатий. *Биоорганическая химия* 2011;37(1):36–44. [Ziganshin R.Kh., Arapidi G.P., Azarkin I.V. et al. Proteomic technologies for revealing potential biomarkers of autoimmune demyelinating neuropathies in the blood serum. *Bioorganicheskaya khimiya* = *Bioorganic Chemistry* 2011;37(1):36–44. (In Russ.)].
21. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Воспалительные полиневропатии: проблемная ситуация в России. *Современные наукоемкие технологии* 2010;(2):114–5. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A. Inflammatory polyneuropathies: challenges in Russia. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* = *Modern Science Consuming Technologies* 2010;(2):114–5. (In Russ.)].

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

**«Новые технологии в диагностике и лечении
болезней нервно-мышечной системы»**

23–24 октября 2015 г.

Москва

Список наиболее употребительных сокращений

АХР – ацетилхолиновый рецептор
иЭНМГ – игольчатая электронейромиография
КК – креатинкиназа (креатинфосфокиназа)
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПДЕ – потенциал двигательных единиц
ПКМД – поясно-конечностная мышечная дистрофия
ПНС – периферическая нервная система

РКТ – рентгеновская компьютерная томография
СЗК – синдром запястного канала
СРВ – скорость распространения возбуждения
сЭНМГ – стимуляционная электронейромиография
УЗ – ультразвуковой
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭМГ – электромиография
ЭНМГ – электронейромиография

Результаты динамического электронейромиографического наблюдения детей с сахарным диабетом 1-го типа, применяющих инсулиновую помпу

Р.А. Абедимова

ГКП на праве хозяйственного ведения «Региональный диагностический центр»; Республика Казахстан, Алматы

Введение. В настоящее время «золотым стандартом» лечения сахарного диабета 1-го типа (СД1) у детей является инсулинотерапия, осуществляемая инсулиновой помпой (ИП), обеспечивающая нормогликемию. Однако достижение нормогликемии не предотвращает развитие диабетических осложнений, в частности диабетической полинейропатии, раннюю диагностику которой выполняют с помощью электронейромиографии (ЭНМГ).

Цель исследования — динамическое ЭНМГ-наблюдение детей с СД1, применяющих ИП.

Материалы и методы. В исследование было включено 115 детей с СД1, применяющих для инсулинотерапии ИП; из них 63 (54,8 %) мальчика и 52 (45,2 %) девочки. Средний возраст составил $10,17 \pm 0,28$ года, длительность течения СД1 — $5,12 \pm 0,12$ года, уровень гликированного гемоглобина (А1с) до использования ИП — $8,82 \pm 0,29$, средняя длительность применения ИП — $2,33 \pm 0,12$ года.

Всем детям была выполнена ЭНМГ на электронейромиографе Viking Select (Nicolet, USA). Анализировали скорость распространения возбуждения (СРВ), латентный период (ЛП) по сенсорным и моторным волокнам до установки ИП и на фоне ее использования. Исследовали малоберцовые, большеберцовые, икроножные нервы и поверхностную ветвь малоберцовых нервов.

Результаты. По данным ЭНМГ было обнаружено снижение СРВ по сенсорным волокнам. Так, перед установлением ИП средняя СРВ по сенсорным волокнам составила $38,83 \pm 0,70$ м/с, средняя СРВ по моторным волокнам была в пределах нормы и составила $48,23 \pm 0,53$ м/с, ЛП — $3,15 \pm 0,08$ мс. Таким образом, у детей с СД1 перед установлением ИП были выявлены признаки демиелинизации сенсорных волокон.

Следует отметить, что на фоне использования ИП уровень А1с достоверно снизился до $7,63 \pm 0,13$ ($p < 0,01$). Применение ИП достоверно повысило СРВ по сенсорным волокнам до $41,55 \pm 0,54$ м/с ($p < 0,01$); СРВ по моторным волокнам существенно не изменилась и составила $46,67 \pm 0,33$ м/с, ЛП — $4,14 \pm 0,85$ мс.

Результаты проведенного исследования показали, что использование ИП достоверно положительно повлияло на уровень А1с детей с СД1, что, несомненно, свидетельствует о более компенсированном течении заболевания. Применение ИП также достоверно снизило выраженность электрофизиологических признаков демиелинизации сенсорных волокон, что отразилось в повышении СРВ по сенсорным волокнам.

Выводы:

- применение ИП достоверно улучшает течение СД1 у детей;
- использование ИП уменьшает электрофизиологические признаки демиелинизации сенсорных волокон.

Синдром карпального канала у пациента с анастомозом Мартина–Грубера. Клинический случай

И.Б. Алейникова, И.И. Мажорова, М.В. Синкин

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, Москва

Введение. Анастомоз Мартина–Грубера — аномалия, которая характеризуется разделением срединного нерва и отдачей части его волокон (или порции волокон переднего межкостного нерва, являющейся ветвью срединного нерва) локтевому нерву на разных уровнях. С учетом широкой распространенности анастомоза он также рассматривается как вариант развития, а не аномалия. Единой анатомической классификации данного анастомоза не существует.

Пациентка П., 75 лет, в июне 2015 г. обратилась в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с жалобами на онемение в первых 3 пальцах правой кисти, развившееся за 3 мес до обращения. Лечилась консервативно под наблюдением невролога поликлиники. Больной была выполнена ЭНМГ правых срединного и локтевого нервов. При стимуляции правого срединного нерва на уровне запястья М-ответ с т. *abductor pollicis brevis* не зарегистрирован, однако он был получен при стимуляции на уровне локтевого сгиба. При стимуляции локтевого нерва на уровне запястья также был получен М-ответ как с т. *abductor digiti minimi*, так и с т. *abductor pollicis brevis*, что свидетельствует не только о наличии туннельной нейропатии правого срединного нерва на уровне карпального канала, но и анастомоза между срединным и локтевым нервами на границе верхней и средней трети правого предплечья.

Для подтверждения находки пациентке было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) правых срединного и локтевого нервов. Была верифицирована компрессия срединного нерва карпальной связкой, нерв на уровне запястья выглядел отекившим, истонченным, слабо дифференцировался на пучки размерами до 2 мм в продольном сечении. На границе верхней и средней трети правого предплечья выявлено, что срединный нерв отдает небольшую свою порцию локтевому нерву, анастомозируя с ним. Размеры локтевого нерва вместе с порцией срединного нерва на уровне нижней трети правого предплечья $3,1 \times 1,9$ мм; для сравнения: на противоположной стороне, где нет анастомоза, размеры локтевого нерва в нижней трети левого предплечья $2,4 \times 1,9$ мм. С учетом этого становится понятным, почему у больной сохранена функция мышц тенара и нет их гипотрофии при полном отсутствии иннервации срединным нервом, — т. *abductor pollicis brevis* имеет двойную иннервацию, не только за счет срединного, но и локтевого нерва.

Заключение. Таким образом, при отсутствии М-ответа с т. *abductor pollicis brevis* при стимуляции срединного нерва на уровне запястья нужно предполагать наличие у пациентов анастомоза Мартина–Грубера и осуществлять регистрацию М-ответа с т. *abductor pollicis brevis* при стимуляции локтевого нерва. При возникновении сомнения в результатах исследование необходимо дополнять УЗ-сканированием.

Сочетание традиционной стимуляционной электронейромиографии (сЭНМГ) и УЗИ периферических нервов является залогом

точной диагностики синдрома карпального канала, развившегося на фоне аномальной иннервации мышц кисти.

Диагностика и современная стратегия терапии воспалительных миопатий

Т.М. Алексеева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, Санкт-Петербург

Введение. К идиопатическим воспалительным миопатиям (ИВМ) относятся 4 самостоятельных заболевания: полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), миозит с включениями и некротизирующий аутоиммунный миозит. Общей их чертой является наличие аутоиммунного воспалительного процесса в мышечной ткани, однако клиническая картина и молекулярные механизмы, возникающие в связи с поражением мышц, разнятся при различных формах ИВМ. В основе аутоиммунных процессов лежат цитотоксический механизм, опосредованный Т-клетками, при ПМ и миозите с включениями, микроангиопатия, опосредованная комплементом, при ДМ, и опосредованный макрофагами процесс связывания антител при некротизирующем аутоиммунном миозите.

Цель исследования — на основании изучения патогенетических и клинических особенностей ИВМ, длительного катамнестического наблюдения уточнить критерии диагностики и сформулировать стратегию терапии при различных формах заболевания.

Материалы и методы. Были обследованы 318 пациентов с различными формами ИВМ в возрасте 18–72 лет, среди них 214 (67,4 %) женщин и 104 (32,6 %) мужчины. Применяли следующие методы исследования: клинические, биохимические, иммунологические, гистоморфологический, статистические, ЭНМГ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) мышц.

Результаты. Диагностика ИВМ основывается на следующих основных критериях: клинических (преимущественное поражение проксимальных групп мышц с парезами, атрофиями, мышечно-сухожильными ретракциями и миалгиями, а также поражение кожи при ДМ), лабораторных (повышение активности сывороточных ферментов — креатинкиназы (КК) и лактатдегидрогеназы), электрофизиологических — миопатических изменениях по данным ЭНМГ (снижение длительности и амплитуды потенциала двигательных единиц (ПДЕ)) и гистоморфологических (признаки воспалительного процесса, некроз мышц, дистрофические изменения и регенерация мышц). Наряду с клинико-неврологическими данными, к дополнительным критериям диагноза относят уровень активности КК, степень выраженности спонтанной активности при электромиографии (ЭМГ), признаки воспалительного процесса по данным МРТ мышц, а также показатели иммунологического исследования. Они подтверждают наличие аутоиммунного воспаления в мышечной ткани и служат для оценки остроты и тяжести патологического процесса в целях выбора адекватной терапевтической тактики.

Основным фактором, от которого зависит результат лечения, является дифференциация ПМ и схожих плохо поддающихся лечению заболеваний, например воспалительных дистрофий или дистрофий, обусловленных спорадическим миозитом с включениями, при которых наблюдается выраженное вторичное воспаление эндомизия. Для лечения этой группы болезней использовали неспецифические иммуносупрессивные и иммуномодулирующие препара-

ты и процедуры, применяемые самостоятельно или в сочетании: кортикостероиды, цитостатические препараты (азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид), плазмаферез и внутривенные иммуноглобулины. Несмотря на то, что вышеперечисленные препараты широко применяются при лечении ИВМ, при длительном использовании они вызывают неприемлемые побочные явления, а также не всегда эффективно способствуют ремиссии. В связи с этим возникает необходимость поиска новых биологических препаратов.

Достижения в области биотехнологий способствовали развитию продуктов нового типа, в основном выпускаемых в форме моноклональных антител животного и человеческого происхождения или гибридных белков, позволяющих проводить целенаправленную иммунотерапию. Препараты этого рода, которые в данный момент имеются на рынке или проходят клинические испытания, оказывают направленное действие против молекул, ассоциированных с сигнальными путями Т-клеток и антигенами В-лимфоцитов (ритуксимаб), компонентов комплемента С5 и адгезивных молекул.

Выводы. Своевременная диагностика и адекватная патогенетическая терапия ИВМ в большинстве случаев позволяют не только восстановить нарушенные жизненно важные функции, но и скомпенсировать двигательные расстройства и улучшить прогноз. В настоящее время актуальной проблемой остается поиск путей преодоления резистентности к иммуносупрессивной терапии у больных ИВМ. Использование генно-инженерных биологических препаратов является одним из перспективных направлений фармакотерапии этой тяжелой группы заболеваний.

Исследование цилиарного нейротрофического фактора у пациентов с болезнью двигательного нейрона

Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, Санкт-Петербург

Введение. Болезнь двигательного нейрона (БДН) — нейродегенеративное заболевание, развивающееся в результате селективного поражения центральных и периферических двигательных нейронов. БДН характеризуется неизбежным прогрессирующим с развитием спастико-атрофических парезов, пирамидных, бульбарных и псевдобульбарных симптомов. В 80–85 % случаев БДН представлена боковым амиотрофическим склерозом (БАС), к более редким формам относят прогрессирующую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный паралич, первичный боковой склероз (классификация А.Г. Hudson, 1990). Несмотря на многолетнее изучение проблемы, до сих пор не существует единого суждения о патогенезе БДН. В качестве одного из предполагаемых звеньев патогенеза рассматривают дефицит нейротрофических факторов. Согласно концепции, выдвинутой S.H. Appel в 1981 г., недостаток специфического ростового фактора в нервной ткани может способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний. Доказано, что цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor, CNTF) оказывает трофическую поддержку, участвует в дифференцировке клеток глии и двигательных нейронов, потенцирует аксональный спрутинг после их повреждения. По результатам аутопсии умерших от БДН описано

снижение содержания CNTF в передних рогах спинного мозга (P. Anand и соавт., 1995). В литературе также представлены данные о повышении уровня CNTF в крови у больных БДН по сравнению с группой контроля (J. Hzecka, 2003; H. Laaksovirta и соавт., 2008).

Цель работы — определить уровень CNTF в сыворотке крови у пациентов с БДН и сопоставить его с данными клинико-неврологического обследования.

Материалы и методы. В клинике неврологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова были обследованы 14 пациентов с БДН. Из них 13 случаев представлены БАС с различными вариантами дебюта: шейным ($n = 6$), поясничным ($n = 3$), бульбарным ($n = 2$) и диффузным ($n = 2$). БДН в варианте прогрессирующей мышечной атрофии наблюдали в 1 случае. Диагноз устанавливали согласно пересмотренным критериям El Escorial (согласительный симпозиум IFNS, 2006). Группу сравнения составили 7 пациентов с вертеброгенной шейной миелопатией (ВШМ). В контрольную группу вошли 10 практически здоровых добровольцев. Клинико-неврологическое обследование включало оценку неврологического статуса с применением шкал ALS FRS-R и F. Norris. Уровень CNTF в сыворотке крови определяли с помощью набора Human CNTF Quantikine ELISA Kit методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 12.0.

Результаты. Диапазон значений CNTF у пациентов с БДН колебался в широких пределах — от 3,7 до 108,9 пг/мл, у больных ВШМ этот диапазон был меньше — от 11,23 до 48,61 пг/мл, в группе контроля он составил от 1,12 до 30,02 пг/мл. В ходе исследования было установлено, что статистически значимой разницы в сравниваемых показателях у пациентов при БДН и ВШМ, а также лиц группы контроля нет. Однако среднее значение в группе БДН (34,26500) было больше, чем в группах контроля и ВШМ (18,88400 и 25,97143 соответственно). Не выявлено различий при сопоставлении данных уровня CNTF в группе пациентов с БДН с различными дебютами, длительностью заболевания и оценками по шкалам ALS FRS-R и F. Norris.

Выводы. Несмотря на то, что содержание CNTF в сыворотке крови пациентов с БДН, больных ВШМ и лиц группы контроля не имело статистически значимых отличий, значительный диапазон колебаний абсолютных значений этого нейротрофического фактора при небольшом числе наблюдений и неоднородности группы пациентов не исключает возможности участия CNTF в механизмах развития этого заболевания. Очевидна необходимость более масштабных исследований роли нейротрофических факторов в патогенезе БДН и дальнейшего поиска маркеров нейродегенерации.

Оценка динамики электронейромиографических показателей по срединному нерву при проведении искусственной компрессии предплечья как вариант метода ранней диагностики синдрома запястного канала

Е.В. Бахтерева¹, В.А. Широков¹, Е.Л. Лейдерман¹,
А.Н. Варакин², В.Г. Панов²

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора; Россия, Екатеринбург;
²ФГБУН «Институт промышленной экологии» Уральского отделения РАН; Россия, Екатеринбург

Введение. В основе синдрома запястного канала (СЗК) лежит компрессионное поражение срединного нерва. Характерные жалобы пациентов не всегда коррелируют с клиническими изменениями, даже с применением провокационных диагностических тестов (Тинеля, Фалена, дигитальной компрессии). Информативность ЭНМГ-исследования как «золотого стандарта» диагностики нейропатий, по данным Американского центра диагностической медицины, составляет 49–84 %. Основные проблемы выявления СЗК возникают на стадии формирования нейропатии при отсутствии выраженных клинических и нейрофизиологических изменений. Использование дополнительной искусственной компрессии срединного нерва на уровне предплечья усугубляет имеющиеся нарушения электрогенеза нерва и позволяет с помощью ЭНМГ-мониторирования обнаружить начальные формы СЗК.

Цель исследования — изучение и оценка динамики ЭНМГ-показателей (латенция, СРВ, амплитуда) по сенсорным и моторным волокнам срединного нерва при проведении теста искусственной компрессии предплечья у пациентов с различной степенью выраженности СЗК.

Материалы и методы. В условиях неврологической клиники обследованы 56 пациентов, которые были разделены на 3 группы с учетом критериев включения и исключения. У всех пациентов до и после компрессии определяли показатели проводимости по срединным нервам: латенцию, амплитуду сенсорного и моторного ответов, СРВ по сенсорным и моторным волокнам.

В 1-ю (контрольную) группу вошли 18 практически здоровых лиц, у которых жалобы отсутствовали, неврологический статус был без отклонения, исходные ЭНМГ-показатели верхних конечностей находились в пределах нормальных значений.

Все пациенты 2-й группы ($n = 20$) предъявляли жалобы на онемение в пальцах кистей преимущественно в ночное время. Регистрировались положительные провокационные тесты Тинеля, Фалена, пальцевой компрессии, гипалгезия на I–IV пальцах. По данным ЭНМГ преобладали сенсомоторные аксонально-демиелинизирующие формы поражения срединного нерва.

Пациенты 3-й группы ($n = 18$) — «условно здоровые» с жалобами на периодическое ночное онемение пальцев кистей. Неврологический статус и стандартное ЭНМГ-исследование были без отклонений. Все группы были сопоставимы по возрасту и половому составу.

Для выявления особенностей изменения ЭНМГ-параметров и оценки резервных компенсаторных возможностей срединного нерва с различной степенью поражения, а также у здоровых лиц моделировали условия дополнительной искусственной компрессии срединного нерва (по стандартной методике).

Результаты. В 1-й группе на фоне проведения искусственной компрессии зафиксировано статистически значимое изменение всех ЭНМГ-показателей, но диапазон их находился в пределах нормальных значений. У пациентов 2-й группы после теста регистрировали статистически значимую отрицательную динамику ($p < 0,05$). Увеличилась латенция по моторным (+ 0,905 ед.) и сенсорным волокнам (+ 0,540 ед.), значимо уменьшилась амплитуда чувствительного (– 4,20 ед.) и в меньшей степени М-ответа (– 1,11 ед.), усилилось снижение СРВ по сенсорным (– 6,25 ед.) и меньше по моторным волокнам (– 1,45 ед.). Таким образом, отмечалось усугубление имеющегося до выполнения пробы нарушения аксонального проведе-

ния у больных с СЗК и, как следствие, усиление блока проведения по срединному нерву в условиях дополнительной компрессии.

В 3-й группе эффект был значительным ($p < 0,05$) для всех показателей, кроме амплитуды М-ответа и СРВ по двигательным волокнам. Тенденция изменения показателей у пациентов 3-й группы совпадает с изменениями у больных СЗК и отличается от вариабельности показателей 1-й группы.

Заключение. Использование дополнительной провокационной пробы искусственной компрессии при ЭНМГ-мониторировании позволило обнаружить особенности резервных возможностей нерва. У пациентов с СЗК компенсаторные возможности нерва низкие и на фоне дополнительной компрессии значимо увеличивается латенция, снижаются амплитуда и СРВ. В группе «условно здоровых» лиц дополнительная компрессия выявляет начальные нарушения резервных возможностей нерва в виде увеличения латенции, снижения амплитуды и СРВ преимущественно по сенсорным волокнам, характерные для пациентов с уже установленным диагнозом СЗК. Интерпретация полученных результатов позволяет проводить математическое прогнозирование течения и развития нейропатий.

Поражения периферической нервной системы после кардиохирургической агрессии

Н.Р. Давидов, О.И. Виноградов, Ю.И. Гороховатский, А.Н. Кузнецов

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, Москва

Цель работы — определить причины поражений периферической нервной системы (ПНС) у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим операциям, и разработать подходы к их профилактике.

Материалы и методы. Были обследованы 57 пациентов (34 мужчины и 23 женщины), перенесшие оперативные вмешательства. Все больные перенесли кардиохирургические операции: аортокоронарное шунтирование (54,39 %), реконструктивные операции на клапанах сердца (45,61 %). Пациенты имели сопоставимые характеристики по возрасту и полу. В качестве наркоза использовали препарат севофлуран. Операции на сердце выполняли в условиях искусственного кровообращения, умеренной гипотермии и фармакоологической кардиopleгии. Анализировали дооперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска поражения ПНС. Проводили сЭНМГ до оперативного вмешательства и на 7-е сутки после него. Оценивали амплитуду, СРВ по моторным и сенсорным волокнам, F-волну.

Результаты. У 19 пациентов в послеоперационном периоде были выявлены признаки поражения ПНС: полинейропатия (89,47 %) и мононейропатия локтевого нерва (10,53 %). Основную группу составили 17 больных (7 мужчин и 10 женщин), у которых в послеоперационном периоде развилась полинейропатия, контрольную — 38 пациентов (22 мужчины и 16 женщин) без признаков полинейропатии. Дооперационные и интраоперационные факторы риска у больных обеих групп не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$). В послеоперационном периоде синдром полиорганной недостаточности наблюдали в основной группе у 16 (94,11 %) пациентов, в контрольной — у 1 (2,63 %) ($p < 0,01$); сепсис — у 17 (100 %) и 1 (2,63 %) пациента соответственно ($p < 0,01$). Пневмонию отметили у 15 (88,23 %) пациентов основной группы,

у 4 (10,52 %) — контрольной ($p < 0,01$). В результате больные с признаками полинейропатии дольше находились в отделении интенсивной терапии ($p < 0,05$), им более длительно проводили искусственную вентиляцию легких и инотропную поддержку ($p < 0,05$). Летальный исход достоверно чаще регистрировали у пациентов основной группы — в 9 (52,94 %) случаях, в контрольной группе летальных исходов не было ($p < 0,01$). ЭНМГ-показатели больных контрольной группы не претерпевали значимых изменений по сравнению с дооперационным периодом ($p > 0,05$).

Выводы. Наиболее частый тип поражения ПНС у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим операциям, — полинейропатия. Коморбидный фон, виды операций на сердце, техника оперативного вмешательства, особенности анестезиологического пособия не являются причинами развития полинейропатии у пациентов, подвергшихся операциям на сердце в условиях искусственного кровообращения. Полинейропатия в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших кардиохирургические операции, возникает в рамках синдрома полиорганной недостаточности и сепсиса.

Клинико-инструментальная характеристика новообразований периферической нервной системы

Д.С. Дружинин¹, М.Л. Новиков², Т.Э. Торно², А.В. Федоров²

¹ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Ярославль;

²отделение реконструктивной микрохирургии МУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева»; Россия, Ярославль

Введение. Опухоли периферических нервов возникают из шванновских клеток (шваннома, или невринома) и соединительно-тканых оболочек нервного ствола (нейрофиброма). Новообразования могут иметь как доброкачественный, так и злокачественный характер. Главным диагностическим критерием опухолей периферических нервов являются результаты цитологического исследования биоптата образования, которое позволяет определить характер опухоли, доброкачественность или злокачественность процесса.

Цель исследования — определить характерные клинико-электрофизиологические и УЗ-характеристики новообразований ПНС с учетом данных биопсии.

Материалы и методы. Были обследованы 214 пациентов с клинической картиной мононейропатии, включающей наличие чувствительных и двигательных нарушений, без указаний в анамнезе на травматический характер повреждения, а также пациенты со случайно выявленными опухолями периферических нервов по данным МРТ или УЗ-методов исследования. Клиническую оценку двигательного дефицита выполняли с использованием шкалы British Medical Research Council (M0–M5). Электрофизиологическое исследование: сЭМГ моторных и сенсорных волокон, иЭМГ с оценкой параметров ПДЕ. УЗИ периферических нервов осуществляли на УЗ-сканере Sonoscape S20Pro. В отдельных случаях проводили МРТ.

Результаты. Новообразования периферических нервов были выявлены в 19 (8,8 %) случаях, из них в 1 (5,2 %) отмечали злокачественный характер (лимфосаркома в фасцикуле седалищного нерва), в 18 (94,8 %) — доброкачественный. По данным гистоло-

гического исследования большинство новообразований составили шванномы – 9 (47,3 %), нейрофибромы – 5 (26,3 %), лимфосаркома – 1 (5,2 %), в остальных случаях гистологическую структуру определить не удалось. Клиническая картина: 4 (21,0 %) пациента не имели чувствительных или двигательных нарушений, у 5 (26,3 %) больных преобладали чувствительные нарушения и ощущение жжения, у 3 (15,7 %) были двигательные нарушения, у 7 (36,8 %) пациентов имели место как чувствительные, так и двигательные нарушения. В 1 наблюдении новообразование было локализовано в спинномозговом нерве, в 1 случае – во вторичном стволе плечевого сплетения, оба случая с бессимптомным течением. При локализации опухоли в подмышечном ($n = 1$), мышечно-кожном ($n = 1$) и седалищном нервах ($n = 1$) преобладали двигательные нарушения со слабо выраженной атрофией иннервируемых мышц, в малоберцовых, большеберцовых, локтевых и срединных нервах – смешанные (чувствительно-двигательные) нарушения, а в икроножном, общем пальцевом и подошвенных нервах ($n = 2$) – чувствительные нарушения (парестезии и ощущение жжения по ходу иннервируемого нерва). Таким образом, чем более дистальная локализация опухоли, тем более выражены чувствительные нарушения, при более проксимальной локализации чаще отмечают бессимптомное течение или только двигательный дефицит. В 1 наблюдении в проксимальном отделе седалищного нерва с картиной выраженных чувствительно-двигательных нарушений была выявлена опухоль, имеющая злокачественный характер. В 14 (73,6 %) случаях обнаружен симптом Тинеля, при этом наибольшую выраженность он имел при поверхностном расположении опухоли. Электрофизиологическая картина была малоспецифична: снижение амплитуды моторного ответа со стороны нерва, где была выявлена опухоль, зарегистрировано в 11 (57,8 %) случаях, моторный или сенсорный блок проведения – в 3 (15,7 %). В 4 (21,0 %) наблюдениях электрофизиологические параметры соответствовали нормальным значениям и не имели разницы с интактной конечностью. В 1 исследуемом случае были представлены электрофизиологические признаки туннельной нейропатии срединного нерва на уровне карпального канала, однако при проведении оперативного вмешательства по декомпрессии нерва визуально была найдена опухоль нерва, которая в дальнейшем была иссечена.

УЗ-диагностика новообразований основана на продольном и поперечном сканировании нерва на конечности. УЗ-признаки шванномы: веретенновидное гипэхогенное образование, эксцентрическое расположение по отношению к оси нерва, хорошая васкуляризация, иногда имеются внутриопухолевые жидкостные включения. Для нейрофибромы характерны центральное расположение по отношению к нерву, шаровидная форма, наличие неоднородных гиперэхогенных включений. Во всех случаях удается проследить проксимальный и дистальные концы нерва, что является важным диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать вненервные образования (например, кисту). В 1 наблюдении опухоль представляла гипэхогенное утолщение одной из фасцикул седалищного нерва. МРТ обладает значительно меньшей чувствительностью в отношении новообразований небольшого размера (≤ 5 мм) по сравнению с УЗ-методами исследования.

Основные эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области

Л.Г. Заславский¹, А.Б. Хуршилов¹, Е.А. Скорнякова²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, Санкт-Петербург;

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, Санкт-Петербург

Введение. Значимым аргументом, определяющим актуальность проблемы, является рост заболеваемости миастенией; за последние 50 лет она прогрессивно увеличилась с 3,1 до 14,2–20,3 случая на 100 тыс. населения. В настоящее время остаются слабо изученными вопросы эпидемиологии миастении, в том числе в Ленинградской области, отсутствуют данные о распространенности и ежегодной заболеваемости, распределении их по полу, возрасту и территориальному признаку.

Материалы и методы. Были проанализированы стационарные и амбулаторные карты всех пациентов с миастенией, находившихся на лечении в неврологическом отделении Ленинградской областной клинической больницы в период с 2003 по 2012 г. С учетом настоящего порядка организации помощи больным миастенией в Ленинградской области указанные данные можно использовать для объективного клинико-эпидемиологического исследования.

Результаты и обсуждение. За период с января 2003 г. по декабрь 2012 г. в неврологическом отделении Ленинградской областной клинической больницы проходили диагностику и лечение 82 пациента с миастенией, к настоящему времени на активном учете находятся 78 больных.

С учетом численности населения Ленинградской области распространенность заболевания миастенией среди лиц старше 18 лет составила 5,4 случая на 100 тыс. жителей. Из них 68,8 % женщин (средний возраст 50,2 года) и 31,2 % мужчин (средний возраст 47,7 года). Во всех группах, кроме группы пожилого возраста (60–74 года), миастения чаще встречалась у женщин; в среднем соотношение составляло 1:2. В группе лиц пожилого возраста данное соотношение было 1:1; в целом в этой возрастной группе отмечается наибольшая распространенность заболевания – 7,9 случая на 100 тыс. населения. Наименьшая распространенность регистрируется в молодом возрасте (18–29 лет) и составляет 3,9 случая на 100 тыс. населения.

В среднем заболеваемость миастенией с учетом численности населения за последние 5 лет составляла 0,34 случая на 100 тыс. жителей в год, а за последние 10 лет – 0,29 случая.

Заключение. Таким образом, распространенность миастении в Ленинградской области ниже, чем во многих других регионах России. Среди больных в возрастной группе 45–59 лет преобладают женщины, а также отмечается значительное число заболевших с дебютом в пожилом возрасте.

В целом проведение клинико-эпидемиологических исследований и создание регионального регистра являются неотъемлемым этапом улучшения медико-социальной помощи больным миастенией.

Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни у больных миастенией

Л.Г. Заславский¹, А.Б. Хуршилов¹, Е.А. Скорнякова²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, Санкт-Петербург;

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, Санкт-Петербург

Введение. В развитии и течении миастении важное значение имеет психологический фактор, который выступает в роли пускового механизма болезни и значительно влияет на особенности клинического течения и эффективность проводимой терапии. Нельзя не учитывать хроническое психотравмирующее воздействие болезни на личность, влияние перманентной реальной витальной угрозы на психику. Больные миастенией ограничены в выборе профессии, вождении автомобиля, зачастую имеют трудности в создании и сохранении семьи.

Цель работы — провести оценку качества жизни и аффективных расстройств у больных миастенией.

Материалы и методы. В исследование включены данные 34 больных миастенией, проживающих в Ленинградской области. Для диагностики аффективных расстройств использовали шкалу тревоги Спилберга—Ханина, шкалу депрессии CES-D, для оценки качества жизни применяли опросник SF-36. Сравнение проводили с популяционными данными, а также среди всех исследуемых больных, разделенных на несколько групп в зависимости от тяжести и длительности заболевания.

Результаты. При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 наиболее низкие показатели отмечали по шкалам общего здоровья — 56,7 балла и ролевого функционирования — 49,5 балла. По сравнению с популяционными данными достоверное снижение качества жизни получено только по показателям физического здоровья ($p = 0,04$). Выявлена достоверная зависимость качества жизни по показателю физического здоровья от тяжести заболевания по Международной шкале оценки тяжести миастении ($p = 0,03$).

При оценке тревожности с использованием шкалы Спилберга—Ханина среднее значение по показателю ситуационной тревожности составило $31,8 \pm 8,3$ балла, а по показателю личной тревожности — $31,5 \pm 8,1$ балла. Для больных миастенией в целом характерны легкие депрессивные расстройства; уровень депрессии по шкале CES-D составляет в среднем $20,1 \pm 7,9$ балла. По нашим данным, среди пациентов с миастенией со сроком заболевания до 3 лет типичными являются умеренные тревожные расстройства. Депрессивные расстройства характерны для пациентов с длительным (более 3 лет) анамнезом заболевания; среди них уровень депрессии по шкале CES-D составил 26,1 балла, что статистически значимо ($p = 0,03$) выше, чем у больных на ранних этапах заболевания.

Заключение. Несмотря на трудности в сравнительной оценке показателей качества жизни больных миастенией, в целом в Ленинградской области отмечается их снижение относительно популяционных данных. Умеренные тревожные и депрессивные расстройства часто проявляются у больных миастенией, причем в первые годы характерны преимущественно тревожные расстройства, сменяющиеся с течением времени депрессивными.

Кратковременные эффекты однократного внутриканального введения бетаметазона и регулярного использования лучезапястного ортеза при лечении синдрома запястного канала

В.Н. Киселев

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, Санкт-Петербург

Введение. СЗК — механическое сдавление срединного нерва в запястном канале, сопровождающееся нарушением чувствительности, парестезиями, болью и слабостью мышц кисти. По данным разных авторов, эта патология составляет 50–90 % случаев всех туннельных нейропатий (S. Arooqi, R. Spence, 2008), является самой частой причиной онемения кисти и представляет собой удобную модель изучения методов диагностики и лечения хронического механического повреждения периферического нерва.

Цель исследования — оценить анатомические и функциональные изменения в срединном нерве, а также динамику субъективных ощущений после однократного внутриканального введения бетаметазона при СЗК в сочетании с регулярным использованием лучезапястного ортеза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 11 пациентов (81,8 % мужчин и 18,2 % женщин), у которых по данным ЭНМГ был верифицирован СЗК легкой и умеренной выраженности. Средний возраст составил $58,4 \pm 2,6$ года. Обследование включало сбор жалоб и анамнеза, неврологический осмотр с выполнением проб Тинеля и Фалена, заполнение Бостонского опросника степени выраженности симптомов СЗК. Использовали инструментальные методы диагностики: УЗИ срединного нерва в запястном канале и ЭНМГ. По данным ЭНМГ оценивали моторные, сенсорные и F-ответы срединного и локтевого нервов, моторную и сенсорную СРВ по ним на предплечье и кисти, выполняли сравнительное исследование сенсорной СРВ по срединному и локтевому нервам на кисти. По результатам УЗИ определяли площадь поперечного сечения срединного нерва на уровне входа в запястный канал. У всех пациентов СЗК имел место с 2 сторон, однако анализ данных и лечение проводили для наиболее пораженной стороны. После первичного обследования осуществляли локальное однократное введение бетаметазона в запястный канал (блокаду) по стандартной методике. Помимо этого все пациенты использовали ортез на лучезапястный сустав на период ночного сна и днем при интенсивной нагрузке на кисть. Через 2 мес после выполнения блокады проводили повторное исследование, которое включало все вышеперечисленное. Статистическую обработку данных осуществляли в программе MS Excel. Оценка достоверности различий выполняли по критерию Манна—Уитни.

Результаты. Средние значения показателей обследования до лечения: Бостонский опросник — $20,9 \pm 2,8$ балла, дистальная латентность М-ответа срединного нерва — $5,34 \pm 0,4$ мс, амплитуда М-ответа срединного нерва — $7,0 \pm 0,6$ мВ, сенсорная СРВ по срединному нерву на кисти — $32,6 \pm 2,38$ м/с, амплитуда сенсорного ответа — $13,5 \pm 3,2$ мВ, разница латентности сенсорного ответа срединного и локтевого нервов на кисти при сравнительном исследовании — $1,7 \pm 0,2$ мс, площадь поперечного сечения срединного нерва на уровне гороховидной кости — $14,8 \pm 1,6$ мм². Через 2 мес

после введения бетаметазона в запястный канал и регулярного использования лучезапястного ортеза наиболее значимое изменение касалось субъективного восприятия проявлений заболевания, а также показателей, отражающих качество проведения импульса по сенсорным волокнам срединного нерва. Общий балл по Бостонской шкале снизился на 37,8 % ($p < 0,05$). Наиболее изменившимся показателем объективного исследования была разница латентности сенсорного ответа срединного и локтевого нервов на кисти при сравнительном исследовании (уменьшение на 44,3 %; $p < 0,05$). Были выявлены увеличение сенсорной СРВ по срединному нерву на кисти на 12,5 %, амплитуды сенсорного ответа срединного нерва на 12,2 %, амплитуды М-ответа на 2,3 %, уменьшение дистальной латентности М-ответа на 15,8 %, площади поперечного сечения срединного нерва на уровне входа в запястный канал на 8,6 %.

Заключение. Нехирургическое лечение СЗК, включающее однократное введение бетаметазона в запястный канал в сочетании с регулярным использованием лучезапястного ортеза, дает достоверный краткосрочный положительный эффект в отношении субъективной оценки симптомов и сенсорной СРВ по срединному нерву в запястном канале. Изменение амплитуд моторного и сенсорного ответов срединного нерва лежит в пределах погрешности измерения. Изменение других исследованных показателей не было статистически достоверным, однако по каждому из них отмечалась положительная динамика разной степени выраженности, что, возможно, связано с малым размером выборки. Необходимы дальнейшее исследование результатов лечения на больших выборках, оценка долгосрочного эффекта такого лечения, выработка наиболее действенной схемы использования стероидов.

Функциональные возможности моторных и сенсорных волокон периферического нерва человека при изменении температурных режимов

М.О. Ковальчук, L.J. van Schelven, H. Franssen
Университетский медицинский центр Утрехта;
Нидерланды, Утрехт

Введение. Внешняя температура может оказывать значимое воздействие на центральную и периферическую нервную систему, изменяя кинетические свойства ионных каналов и состояние мембранного потенциала. При различных патологиях периферических нервов изменение внешних температурных режимов может усугублять или облегчать симптомы заболевания. Так, при мультифокальной моторной нейропатии охлаждение может усиливать мышечную слабость.

Цель работы — оценка воздействия температуры на показатели возбудимости аксональной мембраны *in vivo* у здоровых испытуемых.

Материалы и методы. Были проведены исследование возбудимости аксональной мембраны (метод threshold tracking) и клиническая функциональная оценка моторных и сенсорных волокон срединного нерва 17 здоровым испытуемым (7 мужчин, средний возраст 32 года) после нагревания нерва до температуры 37 °С и охлаждения его до 20 °С.

Результаты. В двигательных аксонах охлаждение привело к сужению кривой порогового электротона (fanning-in), повышению

крутизны уклонов кривой I/V и увеличению рефрактерности. В чувствительных волокнах охлаждение также привело к увеличению рефрактерности, но, в отличие от двигательных волокон, к уплощению наклонной кривой I/V и отсутствию феномена fanning-in.

Обсуждение. Изменения в моторных аксонах, вызванные охлаждением, сравнимы с деполяризацией. Однако в сенсорных волокнах охлаждение вызывает более неоднозначные явления, которые не могут быть объяснены исключительно в рамках деполяризации. Данные изменения могут указывать на различие в представленности медленных калиевых каналов и/или HCN-каналов в сенсорных волокнах и, соответственно, на отличную функциональную реактивность 2 типов аксонов в отношении внешней температурной среды.

Диагностические критерии и патогенетические подходы к терапии миастении

В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, О.А. Крейс

Кафедра неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, Санкт-Петербург

Введение. Кафедра неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова занимается изучением проблемы миастении с 1945 г., и к настоящему времени накоплен опыт диагностики и лечения больных миастенией всех возрастных групп с различными формами заболевания, во многом приоритетный. Миастения (myasthenia gravis) — тяжелое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, развитие которого обусловлено образованием патологических аутоантител к различным антигенным мишеням нейромоторного аппарата. К главным клиническим проявлениям миастении относится патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам.

Цель исследования — уточнить критерии диагностики и оптимизировать патогенетическую терапию различных форм миастении.

Материалы и методы. Были обследованы 1208 больных миастенией в возрасте 18–78 лет (средний возраст 37,7 года) с различными формами заболевания: генерализованной — 911 (75,4 %) пациентов, глазной — 168 (13,9 %) и глоточно-лицевой — 129 (10,7 %). Длительность заболевания составляла от 6 мес до 32 лет. Среди обследуемых было 832 (68,9 %) женщины и 376 (31,1 %) мужчин. Методы исследования: клинический, ЭНМГ, иммунологический, КТ и МРТ органов переднего средостения.

Результаты и обсуждение. Миастения — трудно диагностируемое и тяжелое заболевание. В основе клинической картины лежит нарушение функции поперечно-полосатой мускулатуры различной локализации: головы, шеи, туловища, конечностей. Диагностика миастении базируется на выявлении патологической утомляемости мышц, приводящей к парезам или параличам с последующим восстановлением мышечной силы после отдыха или под влиянием антихолинэстеразных препаратов.

По данным длительного катamnестического наблюдения и анализа клинико-неврологических проявлений различных форм миастении, результатов иммунологического и ЭНМГ-исследований определены значимые диагностические критерии, разработаны схема клинической диагностики и стратегия патогенетической терапии различных форм заболевания.

Выделены 4 группы критериев диагностики миастении: клинические, фармакологические, ЭНМГ и иммунологические. Клинические критерии включают в себя нарушения функции экстраокулярной и бульбарной мускулатуры, слабость и утомляемость мышц туловища и конечностей. Фармакологические критерии диагностики представлены положительной прозериновой или калиминовой пробой. ЭНМГ-критерий — определение глубины декремента (степень снижения амплитуды 5-го М-ответа по отношению к 1-му, выраженная в процентах). Иммунологические критерии диагностики включают определение в сыворотке крови антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) и другим антигенным мишеням. Диагноз миастении считается несомненным при ее подтверждении по всем 4 критериям, достоверным при наличии 3 критериев диагностики, вероятным при 2 и сомнительным при 1.

В лечении пациентов с миастенией использовали базисную терапию антихолинэстеразными препаратами с подбором строго индивидуальной суточной дозы — достижение максимальной компенсации миастенических симптомов при минимальных побочных явлениях. Тимэктомии подверглись 508 (42,0 %) больных миастенией, остальные пациенты получали медикаментозную патогенетическую терапию. Положительный эффект при оперативном лечении наблюдался в 91,1 % случаев и сохранялся в среднем в течение 5–10 лет и более, а при консервативном лечении — в 80,2 %. Глюкокортикостероидную терапию проводили 399 (33,0 %) больным, она оказалась эффективной в 82,5 % случаев. Лучевую терапию на область вилочковой железы выполняли 86 (7,1 %) пациентам, из них 47 (3,9 %) больным — в сочетании с поддерживающей глюкокортикостероидной терапией. По показаниям 114 (9,4 %) пациентам назначали цитостатические препараты (азатиоприн, циклоспорин и циклофосфан). В комплексном лечении миастении использовали эфферентную терапию: обменный плазмаферез, гемосорбцию и энтеросорбцию с положительным терапевтическим эффектом в 89,6; 86,5 и 61,0 % случаев соответственно.

Выводы. Диагностика миастении должна основываться на совокупности клинических, фармакологических, иммунологических и ЭНМГ-критериев. Правильная диагностика и своевременное назначение адекватных методов лечения приводят к компенсации двигательных расстройств более чем у 80 % больных. Выбор метода терапии миастении определяется формой заболевания, степенью тяжести и характером течения патологического процесса. Перспективной является целенаправленная иммунотерапия, оказывающая воздействие на главные эффекторные молекулы — основные участники патогенеза.

Синдром инактивации фетального ацетилхолинового рецептора

С.Л. Куликова, С.А. Лихачев

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь; Республика Беларусь, Минск

Введение. Существует 2 формы АХР: фетальная изоформа и изоформа взрослых. Фетальный АХР присутствует у ребенка до 33-й недели гестации, после чего происходит замена γ -субъединицы на ϵ -субъединицу (изоформу взрослых). При ми-

астении может происходить образование антител к обеим изоформам, и от соотношения их у матери иногда зависит наличие или отсутствие неонатальной миастении у ребенка. Если у матери доминирует фетальный тип антител, у нее могут быть легкие проявления заболевания, в то время как у ребенка может возникнуть выраженная мышечная слабость. Патологическое воздействие материнских антител при неонатальной миастении прекращается приблизительно через 3 нед, но симптомы могут сохраняться до 4 мес. Помимо неонатальной миастении, у младенцев, рожденных от матерей, страдающих этим заболеванием, в литературе описана вероятность развития таких редких болезней, как множественный врожденный артрогрипоз, легочная гипоплазия и синдром инактивации фетального АХР.

Термин «синдром инактивации фетального АХР» был предложен М. Oskoui и соавт. в 2008 г. для описания характерного фенотипа у ребенка, рожденного от матери, страдающей аутоиммунной миастенией с высоким уровнем антител к фетальному АХР, в виде лицевой диплегии, бульбарного синдрома и высокого неба.

Цель работы — описание собственного клинического наблюдения ребенка, рожденного от матери, страдающей миастенией, с указанным фенотипом.

Пациентка М., 3 лет, поступила в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с жалобами на выраженную слабость мимической мускулатуры и гнусавый оттенок голоса. Из анамнеза известно, что мать девочки болеет аутоиммунной генерализованной миастенией (уровень антител к АХР (изоформа взрослых) 8,0 нмоль/л, декремент амплитуды М-ответа с дельтовидной мышцы 47 %), по поводу чего в период беременности и в настоящее время получает пиридостигмина бромид 60 мг 5 таблеток в сутки. Девочка рождена от 2-й беременности на сроке 39 нед с массой тела 3200 г. При рождении у ребенка отмечали снижение мышечного тонуса, слабый крик, дыхательную недостаточность, потребовавшую искусственной вентиляции легких в течение 6 дней. С первых дней жизни наблюдали слабость мимической мускулатуры, которая, со слов матери, на протяжении последующих 3 лет оставалась без динамики. Также у матери девочки имелась 3-я беременность, завершившаяся самопроизвольным выкидышем на сроке 7–8 нед. Роды на сроке 38 нед завершились 4-я беременность, однако ребенок родился с выраженной мышечной гипотонией и умер на 18-е сутки от дыхательной недостаточности.

При неврологическом осмотре: высшая нервная деятельность — интеллект соответствует возрасту, говорит предложениями. Черепные нервы: глазодвигательных нарушений нет. Лицевая диплегия: не морщит лоб, не может зажмурить глаза (веки не смыкаются на 4 мм), не надувает щеки, не может вытянуть губы в трубочку и улыбнуться. Рот открыт. Готическое небо. Выражена дисфония. Глоточный рефлекс снижен, глотание не затруднено. Мышечный тонус в конечностях диффузно снижен. Сухожильно-периостальные рефлексы без асимметрии, патологические стопные знаки отсутствуют. Походка без особенностей. Синдрома патологической мышечной утомляемости не выявлено. Физическое развитие ребенка соответствует возрасту. Прозериновый тест отрицательный. По данным ЭМГ-исследования декремент с лицевой мускулатуры не обнаружен, антитела к АХР отсутствуют, МРТ головного мозга (3 Тл) без патологии, уровень КК в норме.

Таким образом, на основании особенностей характерного фенотипа (непрогрессирующая лицевая диплегия, дисфония, готическое

небо), наличия признаков транзиторной неонатальной миастении при рождении, аутоиммунной миастении у матери ребенка был установлен диагноз синдрома инактивации фетального АХР у ребенка, рожденного от матери, страдающей аутоиммунной генерализованной миастенией, проявляющейся лицевой диплегией, дисфонией и готическим небом.

Заключение. Развитие фенотипа, характерного для синдрома инактивации фетального АХР, связывают с избирательной уязвимостью определенных мышечных групп к патологическому воздействию антител, направленных к фетальному АХР, во время созревания ребенка. В нашем случае антитела к фетальному АХР у матери девочки не определяли, и диагноз был поставлен клинически. Самопроизвольный выкидыш во время 3-й беременности и рождение ребенка с тяжелой дыхательной недостаточностью и мышечной гипотонией от 4-й беременности также могут косвенно свидетельствовать о возможном патологическом воздействии антител к фетальному АХР. На протяжении всех беременностей мать девочки не получала патогенетической терапии по поводу миастении (глюкокортикостероиды, плазмаферез, иммуноглобулин, цитостатики), которая могла бы предотвратить или уменьшить проявления синдрома мышечной слабости у рожденных детей.

Орфанные болезни: состояние вопроса на сегодняшний день.

Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом поясно-конечностной мышечной дистрофии

С.А. Курбатов¹, С.С. Никитин², Е.Ю. Захарова³

¹АУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, Воронеж;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; Россия, Москва;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Россия, Москва

Введение. Болезнь Помпе (БП) с поздним началом (БППН), или гликогеноз II типа (ОМГМ: 232300), — редкое аутосомно-рецессивное медленно прогрессирующее заболевание с преимущественным поражением поперечно-полосатой и сердечной мускулатуры. Причина БППН — в избыточном накоплении гликогена в лизосомах вследствие мутаций гена *GAA* и снижения активности фермента кислой α -глюкозидазы (α -ГЗД). Клинически БППН характеризуется дебютом в любом возрасте после 1 года с выраженной вариабельностью поражения различных групп мускулатуры и умеренным повышением уровня КК. Все это погружает БППН в широкий спектр миопатий, отдаляя своевременную постановку диагноза и назначение фермент-заместительной терапии, позволяющей избежать инвалидизации у больных при раннем начале лечения.

Материалы и методы. Мы представляем оригинальное наблюдение больной Т. с БППН с предложением алгоритма диагностики в группе неверифицированных миопатий. Пациентке были выполнены клинико-генеалогический анализ, неврологический осмотр, сЭМГ, иЭМГ, рентгеновская компьютерная томография (РКТ) мышц ног, биопсия мышц бедра, анализ активности α -ГЗД и ДНК-диагностика.

Больная Т., 35 лет, была направлена для проведения ЭМГ-исследования с предварительным диагнозом поясно-конечностной мышечной дистрофии (ПКМД). На момент осмотра жалобы на медленно, неуклонно прогрессирующую слабость в конечностях, одышку при ходьбе, боли и судороги в мышцах, уменьшение объемов мышц бедер и плечевого пояса.

Пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. До 14 лет занималась художественной гимнастикой с высокими спортивными результатами, но с 15 лет перестала справляться с физической нагрузкой и оставила занятия спортом. В 20 лет стала замечать затруднения при вставании с корточек. С 22 лет из-за болей в спине проходила лечение у невролога с диагнозом остеохондроза. Течение заболевания с нарастанием слабости скелетных мышц. В 35 лет в связи с одышкой при физической нагрузке пациентка была направлена на консультацию к генетику для исключения миопатии.

Неврологический статус. Черепно-мозговые нервы: слабость в круговых мышцах рта до 4 баллов, в сгибателях шеи до 3 баллов. Гипотрофия мышц плечевого пояса, больших грудных и ягодичных мышц. Снижение тонуса мышц в проксимальных отделах конечностей. Сухожильные рефлексы с бицепсов живые, $D = S$; с трицепсов и карпорадиальные — снижены, $D = S$; коленные — низкие, $D > S$; ахилловы — оживлены, $D = S$. Вялый проксимальный тетрапарез. Походка по типу «утиной», усилен поясничный лордоз. Лестничное вставание из положения со стула. Ходит на пятках и пальцах. Чувствительных и координаторных нарушений нет.

Клинический анализ: КК — 324 Ед/л (норма (N) < 140 Ед/л), аланинаминотрансфераза — 90,4 Ед/л (N < 33 Ед/л), аспаратамино-трансфераза — 65,1 Ед/л (N < 34 Ед/л).

УЗИ сердца и органов брюшной полости — без патологии. Электрокардиография — без патологии.

По данным сЭМГ нарушений не выявлено. По результатам иЭМГ обнаружены единичные псевдомиотонические разряды и положительные острые волны с дельтовидной и параспинальной мышц. Установлен миогенный паттерн с дельтовидной мышцы. Параметры ПДЕ в латеральной широкой мышце бедра в пределах нормальных значений.

РКТ мышц ног: неоднородная атрофия с замещением мышечной ткани жировой ягодичных, приводящих, полусухожильных, полуперепончатых, двуглавых и прямых мышц бедра; признаков жировой инволюции мышц голени не обнаружено.

Гистологическое исследование биоптата латеральной мышцы бедра: морфологическая и гистохимическая картина характерна для болезни накопления — гликогеноза.

В лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра проведены анализ активности α -ГЗД и ДНК-диагностика. Выявлено: снижение активности α -ГЗД до 2,4 нМ/мг/ч (N = 13,0–53,6 нМ/мг/ч), 2 мутации в гене *GAA* с. -32-13T>G и с. 307T>G (p.Cys103Gly) в компаунд-гетерозиготном состоянии, что подтвердило диагноз БП.

Обсуждение. Сходство БППН с большой группой нервно-мышечных заболеваний при отсутствии настороженности относительно БП отдаляет постановку диагноза в среднем на 7 лет, что демонстрирует общую проблему диагностики БППН. В приведенном наблюдении диагноз был установлен через 13 лет после первого обращения к неврологу.

Больная имела яркие признаки ПКМД и, как часто отмечается при БППН, не соответствовала ни одной из конкретных нозологических форм при детальном анализе симптомов. Пора-

жение мышц бедер у пациентки не противоречило по распределению ПКМД 1А, 1D, 2А, 2В, 2D, 2I и 2L, а также дистрофической миотонии 1-го и 2-го типов, миофибриллярной миопатии 4-го типа, лице-лопаточно-плечевой миодистрофии (ЛЛПМ), центронуклеарной миопатии (ген *DYN2*), которые были поставлены под сомнение. Для длительного течения ПКМД 1А, 1D, 2А, 2В, 2I, 2L, дистрофической миотонии 1-го типа, миофибриллярной миопатии 4-го типа, центронуклеарной миопатии (ген *DYN2*) характерно вовлечение мышц голени, которые были интактны у нашей больной. При ПКМД 2D описывают крайне высокие (> 5000 Ед/л) значения уровня КК, в рассматриваемом случае уровень КК — 324 Ед/л. Для ЛЛПМ не характерно вовлечение мышц шеи и подлопаточных мышц, выявленное у нашей больной. Отсутствие гипертрофии икроножных мышц, минимальные изменения при иЭМГ в латеральной мышце бедра, наличие дыхательных нарушений дали основание предполагать диагноз гликогена II типа. Это нашло свое подтверждение при анализе активности α -ГЗД и ДНК-диагностике.

В каждом конкретном случае БППН может фенотипически напоминать каждую из упомянутых выше миопатий, долго не позволяя установить правильный диагноз. При БППН иЭМГ и биопсии могут затруднять диагностику из-за полиморфности изменений и ложноотрицательных результатов, что снижает диагностическую значимость этих методов. Это нашло свое отражение при гистологическом исследовании мышцы нашей пациентки: в биоптате нет миодистрофических изменений, что согласуется с нормальной структурой ПДЕ при иЭМГ в той же мышце; выявляется крайне малое количество пылевидных включений гликогена при ШИК-реакции.

Заключение. При бессимптомных или малосимптомных персистирующих гиперкреатинфосфатемиях, генетически не верифицированных ПКМД, а также при подозрении на миопатии как первый шаг целесообразно определение активности α -ГЗД для своевременной диагностики БППН и раннего начала фермент-заместительной терапии.

Общие вопросы диагностики и дифференциальной диагностики нервно-мышечных заболеваний: место в алгоритме обследования и возможности ЭМГ. Миотонические разряды при ненаследственных миотонических синдромах

С.А. Курбатов¹, С.С. Никитин², О.П. Рыжкова³,
А.В. Поляков³, Е.Ю. Захарова³

¹АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, Воронеж;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; Россия, Москва;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Россия, Москва

Введение. Миотонические разряды (МР) — это разряды высокой частоты отдельного мышечного волокна, возникающие, как правило, после легкого сокращения или механического раздражения мышцы. МР выглядят как повторяющиеся элементы с угасающей амплитудой и всегда выявляются у больных с клиническими признаками миотонии. МР специфичны для наследственных миотонических синдромов (НМС), но могут регистрироваться как у носителей НМС при отсут-

ствии в клинической картине миотонии, так и при заболеваниях, не связанных с миотонией: миопатии Дюшенна, центронуклеарных миопатиях, гипотиреозе, денервациях, миозитах и других заболеваниях. Все это требует от врача-нейрофизиолога аккуратной интерпретации выявляемых феноменов при проведении иЭМГ.

Материалы и методы. Мы представляем наблюдения 8 больных с ненаследственными миотоническими синдромами, у которых отсутствовали или были минимальными клинические признаки миотонии и по данным иЭМГ выявлены МР. Пациентам проведены неврологический осмотр, сЭМГ, иЭМГ, 7 больным с подозрением на миопатию выполнены РКТ мышц ног и/или ДНК-анализ.

Больная Б., 27 лет, и больной К., 57 лет, были направлены с подозрением на врожденную миотонию в связи со скованностью мышечных движений и замедлением ахилловых сухожильных рефлексов. Клиническая картина у обоих пациентов схожа в отеке мягких тканей, замедлении частоты сердечных сокращений, выпадении волос и замедлении ахилловых рефлексов, характерных для гипотиреоза. Двигательные задержки не уменьшались при повторных движениях (псевдомиотонические задержки), отсутствовали миотонический валок и гипертрофия скелетной мускулатуры. По данным иЭМГ с большеберцовой мышцы у обоих больных обнаружены редкие МР, большинство из которых напоминали псевдомиотонические разряды. У больного К. по результатам сЭМГ выявлена нейропатия срединных нервов в карпальных каналах. Пациентам диагностировали патологию щитовидной железы, и через 6 мес после терапии L-тироксеном отсутствовали все вышеуказанные симптомы, включая спонтанную активность при иЭМГ.

У всех нижеприведенных больных отсутствовали клинические признаки миотонии.

Больная А., 51 года, была направлена для исключения миастении, с астеническим синдромом, быстрой утомляемостью и снижением массы тела. Миастения исключена после проведения ритмической стимуляции и исследования одиночного мышечного волокна. По данным иЭМГ с общего разгибателя пальцев рук установлены редкие МР от крайне коротких (70 мс) до умеренно длительных (860 мс). В дальнейшем у больной были выявлены образования в молочной железе и диагностирован рак.

Больная Т., 35 лет, и больной А., 65 лет, длительно наблюдались по поводу подозрения на различные заболевания (болезнь мотонейрона, остеохондроз и др.), но в конечном итоге были направлены с первично-мышечной патологией. При клиническом осмотре обращал на себя внимание проксимальный тетрапарез, характерный для ПКМД. По данным иЭМГ выявлены единичные МР и МР с параспинальных мышц, бицепса и дельтовидной мышцы. У обоих пациентов клинические, ЭМГ-, РКТ-изменения мышц ног, повышение уровня КК позволили заподозрить болезнь Помпе, что нашло свое подтверждение при анализе α -глюкозидазы и ДНК-диагностике.

Больной Я., 6 лет, был направлен после проведения иЭМГ с подозрением на врожденную миотонию в связи с бурными МР, но псевдогипертрофия икроножных мышц, вялый проксимальный тетрапарез, уровень КК (10320 Ед/л), миогенный паттерн при иЭМГ позволили предположить миодистрофию Дюшенна. По данным ДНК-диагностики выявили дупликацию 42-го и 43-го экзонов в гене дистрофина, что подтвердило диагноз миодистрофии Дюшенна.

Больной Б., 17 лет, развивался с задержкой, поздно начал ходить (в 2 года 6 мес), с 2 лет наблюдалось ограничение движения глазных яблок и птоз, на протяжении всей жизни отмечены недоразвитие

скелетной мускулатуры, дефицит массы тела, слабость мышц без значительного прогрессирования. С 14 лет неоднократно выполняли и ЭМГ с выявлением миогенного поражения всех исследованных мышц и бурных МР длительностью > 2 с, характерных для дистрофической миотонии 1-го типа; последняя была исключена после ДНК-анализа. В дальнейшем по данным биопсии мышц обнаружена морфогистохимическая картина центронукулярной миопатии. В 17 лет после консультации в Детском научно-практическом центре нервно-мышечной патологии при НИКИ педиатрии, проведения ДНК-диагностики в гене *MTM1* был подтвержден диагноз центронукулярной миопатии X-сцепленной формы.

Больной Ш., 3 лет, направлен с подозрением на миопатию. По данным и ЭМГ выявлены нейрональный характер поражения и МР различной длительности. После проведения ДНК-анализа в гене *SMN1* выявлена делеция 7-го и 8-го экзонов и верифицирована спинальная амиотрофия 2-го типа.

Обсуждение и выводы. При НМС всегда регистрируются МР, что обусловлено нарушением работы ионных каналов мембран мышечных волокон. Однако при обнаружении МР, когда клинические признаки миотонии не сформировались, особенно у детей, встает непростой вопрос дифференциальной диагностики с включением широкого спектра заболеваний, не относящихся к НМС. В настоящее время не выявлены критерии отличия МР при НМС от немиотонических синдромов по причине редкой распространенности последних – примерно у 1 % больных с первично-мышечной патологией, реже при нейропатиях, нейронопатиях, болезнях щитовидной железы и некоторых других заболеваниях. В таких случаях необходимо акцентировать внимание на типе паттерна при и ЭМГ, наличии и распределении мышечной слабости, что в комплексе с параклиническими исследованиями позволяет своевременно диагностировать курабельные заболевания (гипо- и гипертиреоз, болезнь Помпе, миозиты, лекарственные миопатии), а при наследственных нервно-мышечных заболеваниях оптимизировать ДНК-диагностику для расчета генетического риска и проведения профилактики заболевания в семье.

Патогистологический анализ мышечной ткани пациента с поясно-конечностной мышечной дистрофией типа 2Q

М.О. Мавликеев^{1,2}, А.А. Титова¹, Г.О. Певнев^{1,2},
Г.Р. Гафиятуллина¹, С.Н. Бардаков³, В.П. Федотов⁴,
З.Р. Умаханова⁵, А.М. Гамзатгаджиев⁵, А.А. Исаев⁶,
Р.В. Деев^{1,6}

¹ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, Казань;

²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Казань;

³клиника нервных болезней ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, Санкт-Петербург;

⁴БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, Воронеж;

⁵кафедра неврологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, Махачкала;

⁶ПАО «Институт стволовых клеток человека»; Россия, Москва

Плектинопатии относятся к орфанным заболеваниям, вызванным мутациями в гене плектина. Плектин является белком цитоскелета и связывает его компоненты друг с другом в различных тканях. Плектинопатии отличаются полиморфизмом симптомов с преимущественным поражением кожи и скелетных мышц. Представляем наблюдение пациента с ПКМД типа 2Q (ПКМД 2Q), у которого обнаружена новая гомозиготная мутация chr8:145047583C>A, Glu20ter в гене *PLEC*, изоформа 1f. У пациента был взят биоптат латеральной бедренной мышцы.

Цель исследования – патогистологический анализ биоптата скелетной мышцы пациента с ПКМД 2Q.

Тонкие срезы биоптата окрашивали гематоксилином и эозином по Маллори, иммуногистохимически с антителами к десмину, CD34, ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), тяжелым цепям быстрого и медленного миозина (MHCfast и MHCslow), Pax7 (маркер покоящихся миосателлитозитов), Myf5 и myogenin (фактор дифференцировки и маркер терминальной дифференцировки миосателлитозитов соответственно). В качестве контроля был взят биоптат икроножной мышцы здорового человека.

На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, были обнаружены мышечные волокна (МВ) различной формы и размеров (межквартильный размах площади поперечного сечения МВ – 2430,2 мкм² против 788,3 мкм² в контроле). При этом выявлены многочисленные мышечные трубочки (МТ) (39,37 ± 7,76 %, в норме – единичные на срез). Лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации не наблюдалось. Окрашивание по Маллори позволило обнаружить умеренный эндомизальный фиброз (17,58 ± 0,01 % против 1,64 ± 0,38 % в контроле). Было выявлено неравномерное распределение десмина в МВ с его аккумуляцией по периферии, что указывает на дезорганизацию цитоскелета вследствие потери плектина. Обнаружены многочисленные пролиферирующие фибробласты, скопления по 5–6 МТ с PCNA+ ядрами, а также PCNA+ ядра на периферии МВ. Наблюдалось примерно равное содержание быстрых и медленных МВ в исследуемом биоптате (52,03 и 47,97 % соответственно), при этом, по данным М.А. Johnson и соавт. (1973), в норме их 67,3 и 37,8 % соответственно. Были выявлены многочисленные Myf5+ ядра в МТ и единственное МВ с myogenin+ ядрами, что свидетельствует об активированном, но незавершенном рабдомиогенезе. Окрашивание с антителами к Pax7 и CD34 не обнаружило значимых отличий от здоровой мышцы.

Таким образом, патогистологический анализ биоптата скелетной мышцы пациента с ПКМД 2Q выявил атрофию с дезорганизацией цитоскелета МВ, активным, но незавершенным репаративным рабдомиогенезом, умеренный эндомизальный фиброз и нарушение соотношения быстрых/медленных МВ.

Эффективность кинезиотейпирования при лечении пациентов с синдромом запястного канала

И.Г. Михайлюк¹, Н.Н. Спирин²

¹ГУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 8»; Россия, Ярославль;

²ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Ярославль

Цель работы — оценить возможность применения кинезиотейпирования в качестве консервативного метода лечения у пациентов с начальной стадией СЗК.

Материалы и методы. Были обследованы 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) с СЗК в возрасте 26–55 лет (средний возраст $38,8 \pm 9,2$ года). Диагноз устанавливали на основании клинико-инструментальных данных в соответствии с критериями Американской академии хирургов-ортопедов. Оценивали амплитуды и латентности мышечных и сенсорных ответов, СРВ по срединному нерву с помощью сЭНМГ. Изучали пороги тактильной чувствительности на кистях с использованием монофиламентов Семмес–Вайнштейна, а также оценивали субъективные ощущения пациентов по визуальной аналоговой шкале боли, шкалам выраженности симптомов и функциональных нарушений Бостонского опросника. По результатам проведенного обследования определили, что все больные имели легкую степень выраженности симптомов СЗК. Пациенты были разделены на 2 группы со схожей половозрастной структурой. В основную группу вошли 15 больных, которым выполняли кинезиотейпирование запястья по стандартной методике, предложенной К. Касе, по 5 дней с перерывом 2 дня в течение 4 нед. В контрольную группу было включено 15 пациентов, которым консервативное лечение не проводили. Повторное обследование больных осуществляли по окончании терапии в основной группе и через соответствующий промежуток времени в группе контроля. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 10.0 методом t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты. В основной группе пациентов наблюдались статистически значимые уменьшение резидуальной латентности, увеличение СРВ по сенсорным волокнам срединного нерва, а также отмечалось субъективное уменьшение выраженности симптомов, подтвержденное полученными оценкой по визуальной аналоговой шкале, шкале выраженности симптомов Бостонского опросника и порогом тактильной чувствительности ($p < 0,05$). В контрольной группе статистически значимых различий данных показателей 1-го и 2-го обследований не выявлено.

Заключение. Таким образом, кинезиотейпирование является эффективным методом лечения пациентов с начальной стадией СЗК. Данный метод сопровождается объективным улучшением состояния больных, хорошо переносится и не вызывает осложнений, поэтому его можно рекомендовать как начальный этап терапии у пациентов с легкой степенью выраженности СЗК.

Клинический случай сочетания миодистрофии Ландузи–Дежерина и рассеянного склероза

А. Ф. Муртазина, З. У. Хайруллина

*ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»;
Россия, Казань*

Введение. Лице-лопаточно-плечевая миодистрофия (ЛЛПМ) Ландузи–Дежерина наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и встречается с частотой 0,9–2,0 на 100 тыс. населения. На настоящий момент выделяют 2 типа на основе генетических мутаций. Приблизительно 95 % пациентов с ЛЛПМ страдают 1-м типом заболевания. На генетическом уровне этот тип

обусловлен делецией определенного количества повторяющихся участков хромосомы 4q35. У оставшихся 5 % больных делеции хромосомы 4q35 не отмечается. Клинически оба типа ЛЛПМ проявляются зачастую асимметричной прогрессирующей мышечной слабостью, затрагивающей в первую очередь мышцы лица, плеч, верхних конечностей, позже дистальные и проксимальные мышцы нижних конечностей последовательно.

Рассеянный склероз (РС) — одно из самых частых хронических демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы с преимущественно аутоиммунным механизмом развития. Хотя роль генетических мутаций в настоящее время не изучена, описано большое число семейных случаев этого заболевания и предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования с низкой пенетрантностью.

Пациент С., 28 лет, наблюдается по поводу РС в Центре демиелинизирующих заболеваний, получает лечение препаратами, изменяющими течение РС. Жалобы на слабость в руках и ногах, шаткость при ходьбе, эпизодическое снижение остроты зрения и нарушение функции тазовых органов в виде императивных позывов на мочеиспускание, редко сменяющихся недержанием мочи. Пациент оказался в поле нашего зрения в связи со скринингом членов семьи больного с классическим течением ЛЛПМ.

Объективный осмотр: со стороны черепных нервов выявлены снижение остроты зрения ($D < S$), ограничение движения глазного яблока медиально на 0,2 см, диплопия при взгляде вправо, гипалгезия в правой половине лица, слаженность носогубных складок (больше слева), симптом «поперечной» улыбки, «полированный» лоб, положительный симптом Маринеску–Радовичи, высокий мандибулярный рефлекс. Чувствительность: гипалгезия в левых конечностях, умеренное снижение вибрационной чувствительности в нижних конечностях с обеих сторон. Оценка телосложения: рост 158 см, малозаметно отстоящие «крыловидные» лопатки, признаки сколиоза. Невыраженная гипотрофия надостных ($D < S$) и передних большеберцовых мышц. Мышечный тонус в руках снижен, в ногах справа повышен, слева понижен. Пронаторная проба положительная слева на 15-й секунде, при пробе Барре для ног субъективно ощущает слабость на 20-й секунде слева. Проприорефлексы с рук ($D < S$) и с ног ($D > S$) повышены, клоноиды стопы ($D < S$). Брюшные рефлексы слева снижены. Патологические рефлексы: Троммера — с обеих сторон, Вендеровича — слева, Бабинского и Россолимо — с обеих сторон. Покачивается в позе Ромберга.

МРТ головного мозга: перивентрикулярно и субкортикально обнаружены очаги демиелинизации. Зрительные вызванные потенциалы показали значительное поражение левого зрительного анализатора на уровне зрительного нерва по демиелинизирующему типу.

По данным иЭМГ (надостная мышца, передняя большеберцовая мышца) выявлен первично-мышечный характер поражения (отклонение длительности ПДЕ — 13 и —22 % соответственно). Обращает на себя внимание неклассическое большее поражение мышц нижних конечностей по сравнению с плечевым поясом. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза в России на настоящее время невозможно. При составлении генеалогического древа выяснено, что дядя пациента по отцовской линии страдал тетрапарезом (дебют заболевания неизвестен), кроме брата, у 6-летнего племянника пациента также обнаружены клинические признаки первично-мышечной дистрофии.

С учетом отягощенной наследственности по первично-мышечному заболеванию и наличия характерных симптомов поставлен диагноз: РС

ремиттирующего течения; EDSS 4 балла; прогрессирующая мышечная дистрофия Ландузи–Дежерина (лице-лопаточно-перонеальной формы).

Лечение миодистрофии Ландузи–Дежерина в настоящее время сводится к ограничению физических нагрузок (для профилактики прогрессирования заболевания), ношению полужесткого корсета. На сегодняшний день нет лекарственных препаратов для лечения ЛЛПМ, имеющих уровень доказательности А и В.

Заключение. Разнообразие симптомов, характерных для РС, и невыраженность проявлений ЛЛПМ в рассматриваемом случае обуславливают относительно позднюю диагностику ЛЛПМ.

Прогрессирование клинических проявлений ЛЛПМ не в полной мере типично: нет поражения мышц верхних конечностей при наличии поражения передних большеберцовых мышц. В связи с этим В. Казаков (Acta Myologica, 2014) предлагал выделить 2 клинических типа заболевания: лице-лопаточно-плечевой и лице-лопаточно-перонеальный, обращая тем самым внимание на возможность изначального поражения передних большеберцовых мышц. На наш взгляд, представленный клинический случай может быть одним из примеров такого течения заболевания. Таким образом, миодистрофия Ландузи–Дежерина требует не только дальнейшего изучения на генетическом уровне, но и совершенствования клинической классификации заболевания.

Диагностика сенсорных нарушений при вибрационной болезни

О. П. Непершина, Г. Н. Лагутина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда»;
Россия, Москва

Введение. В настоящее время активно ведется поиск объективных способов оценки нарушения функции нервных волокон при полинейропатиях различного генеза, в том числе вибрационной этиологии, как ведущего клинического синдрома вибрационной болезни. При воздействии вибрации повреждаются чувствительные волокна периферических нервов с нарушением в первую очередь вибрационной, температурной и болевой чувствительности. Сенсорные изменения других модальностей при вибрационной болезни недостаточно изучены.

Цель исследования — поиск объективных количественных методов диагностики сенсорных нарушений различной модальности при полинейропатиях вибрационного генеза.

Материалы и методы. На базе клиники НИИ медицины труда были обследованы 92 мужчины с диагнозом полинейропатии от воздействия локальной вибрации. Средний возраст — $53,8 \pm 8,2$ года. Всем пациентам проводили стандартное неврологическое обследование, сЭНМГ, паллестезиометрию на частотах 63, 125 и 250 Гц и количественное сенсорное тестирование (КСТ).

Результаты и обсуждение. У всех обследованных (100 %) было отмечено нарушение болевой чувствительности и у 71,7 % — тактильная гипестезия верхних конечностей полиневритического типа. По данным ЭНМГ выявлено нарушение невральности проводимости по срединным и локтевым, реже лучевым нервам преимущественно аксонально-демиелинизирующего характера.

По результатам паллестезиометрии отмечено повышение порогов вибрационной чувствительности у всех пациентов на обеих

руках преимущественно на частотах 63 (91,3 и 82,6 % на правой и левой соответственно) и 125 Гц (в 76,1 % с обеих сторон), что указывает на повреждение толстых миелинизированных волокон β -типа.

Методом КСТ с определением количественных порогов температурной чувствительности и боли выявлено увеличение порогов холодовой и тепловой чувствительности с 2 сторон у всех пациентов. Пороги холодовой боли отличались большой вариабельностью и были повышены в 69,6 и 62,0 % случаев на правой и левой руках соответственно. Пороги тепловой боли были более стабильны, отмечено их повышение на обеих руках в 89,1 % случаев справа и 87,0 % слева. При измерении вибрационной чувствительности на частоте 100 Гц методом КСТ наблюдалось повышение порогов в равной степени на правой (63 %) и левой (62 %) руках. Данные КСТ позволяют говорить о повреждении тонких А- δ -низкомиелинизированных и С-немиелинизированных нервных волокон и подтверждают факт поражения β -миелиновых волокон.

Заключение. Проведенные исследования выявили повреждение нервных волокон всех типов при полинейропатиях вибрационного генеза, что позволяет рекомендовать комплекс методов для диагностики сенсорных нарушений различных модальностей при вибрационной болезни.

Нарушения дыхания во сне у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом

Ю. Н. Рушкевич¹, Н. М. Чечик², С. А. Лихачев¹,
И. С. Абельская², О. В. Меркуль¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь;
Республика Беларусь, Минск;

²ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь;
Республика Беларусь, Минск

Введение. Дебют дыхательных нарушений у пациентов с нервными болезнями чаще проявляется в течение ночного сна. Респираторные осложнения являются основной причиной смерти пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС).

Цель работы — комплексное исследование характеристик ночного сна и выявление дыхательных расстройств во сне у пациентов с БАС с помощью полисомнографии (ПСГ).

Материалы и методы. В исследование включены 29 пациентов (17 женщин и 12 мужчин) с установленным диагнозом БАС. Медиана возраста — 65 (59; 68) лет, индекс массы тела — 24,6 (22,9; 27,1) кг/м², длительность заболевания — 12 (22,9; 27,1) мес. Оценка по ALSFRSR на момент включения составила 34,32 (32; 38) балла.

В группу контроля вошли 25 добровольцев (12 женщин, 13 мужчин) без жалоб на расстройства сна и дыхания во сне. Медиана возраста — 44,5 (29; 50) года, индекс массы тела — 27,48 (21,6; 29,0) кг/м².

ПСГ проводили в лаборатории сна Республиканского клинического медицинского центра на оборудовании Somno-lab² Weinman. Визуальной обработке подвергался каждый 30-секундный интервал (эпоха) полиграфической записи.

Результаты. По данным ПСГ у пациентов с БАС по сравнению с группой контроля выявлены увеличение числа пробуждений — 29,1 (19,6; 42,9) против 11,0 (8,9; 17,4), редукции фаз медленного сна

S2 – 35,9 (18,9; 45,1) против 53,15 (43,0; 55,2), S3 – 3,1 (0,8; 5,9) против 6,2 (3,0; 9,8) и S4 – 0 (0; 1,1) против 2,7 (0,1; 8,9), уменьшение длительности REM-сна и фазы засыпания S1 ($p < 0,0001$). При анализе респираторных показателей в основной группе также регистрировали существенные изменения: увеличение количества десатураций – 40 (17; 55) против 11 (4; 22) в группе контроля ($p = 0,0002$), достоверно более низкий показатель средней сатурации гемоглобина кислородом артериальной крови (срSpO_2) – 94,4 (93,3; 95,1) против 96,27 (94,2; 97,9) ($p = 0,001$). Уровень минимальной сатурации гемоглобина кислородом артериальной крови (минSpO_2) в группах достиг достоверных различий и составил 78 (73; 84)% против 84 (79; 88)% соответственно. Наименьшие значения минSpO_2 50–59 % были у 12,3 % пациентов с БАС ($p = 0,0143$). У 17,2 % больных с БАС установлен синдром обструктивного апноэ сна и у 27,6 % – синдром альвеолярной гиповентиляции. Нарушения дыхания во время сна достоверно чаще встречались у пациентов с БАС, чем в группе контроля, – 44,8 % против 19,6 % ($p = 0,0292$). Выявлено достоверное увеличение частоты дыхания у пациентов с БАС по сравнению с группой контроля – 18,0 (15,7; 18,8) против 15,3 (13,8; 17,1), что, по-видимому, обусловлено компенсаторными механизмами коррекции сниженной сатурации крови кислородом, активацией симпатического звена вегетативной нервной системы ($p = 0,002$).

Заключение. Таким образом, у пациентов с БАС отмечаются значительные нарушения архитектуры сна, увеличение времени бодрствования внутри сна на фоне значительного снижения удельного веса фаз глубокого и быстрого сна, в меньшей степени продолжительности поверхностных стадий. Это уменьшает общую длительность сна и нарушает его структуру, оказывая непосредственное влияние на качество жизни пациента, ухудшая его бытовую и социальную активность, способствуя развитию нейропсихологических и поведенческих расстройств. Нарушения дыхания во сне представлены синдромом альвеолярной гиповентиляции и реже синдромом обструктивного апноэ сна на фоне более низких показателей минSpO_2 и срSpO_2 , увеличения частоты дыхания у пациентов с БАС; данные изменения, вероятно, обусловлены наличием рестриктивных дыхательных нарушений.

Проведение ПСГ необходимо для пациентов с БАС для выявления ранних стадий нарушения дыхания сна и должно быть включено в алгоритм диагностического наблюдения данной категории больных для выбора последующей лечебной тактики, своевременного применения неинвазивной вентиляции легких.

Оценка состояния периферической нервной системы с помощью стимуляционной электромиографии у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию винкристином

Д.С. Смирнов¹, М.И. Карпова², И.И. Спичак^{1,2},
Е.В. Жуковская³

¹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, Челябинск;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Челябинск;

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, Москва

Введение. Химиоиндуцированная винкристином полинейропатия является частым осложнением, влияет на качество жизни и возможность продолжения химиотерапии. В литературе ЭНМГ-картина данного осложнения мало описана.

Цель исследования – выявить ЭНМГ-особенности состояния ПНС на фоне приема винкристина у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование были включены дети в возрасте 1–18 лет с установленным диагнозом онкологического или гематологического заболевания, из них 57 детей с острым лимфобластным лейкозом. До начала химиотерапии отклонений в неврологическом статусе не выявлено. Был обследован 71 ребенок (32 мальчика и 39 девочек). Средний возраст – $7,40 \pm 0,57$ года, средняя длительность болезни – $388 \pm 28,67$ дня, накопленная доза винкристина за период лечения – $10,05 \pm 0,92$ мг. Применяли винкристин – цитостатик с доказанным нейротоксическим действием. С помощью сЭНМГ на миографе «Нейро МВП-5» (Нейрософт, Россия) исследовали моторные волокна нервов нижних конечностей на симметричных участках: *n. peroneus profundus* (регистрация с *m. ext. dig. brevis*), *n. tibialis* (регистрация с *m. abd. hallucis*), моторные волокна правого *n. ulnaris* (регистрация с *m. abd. dig. min.*). Для оценки сенсорных волокон антидромно исследовали *n. suralis* и *n. peroneus superf.* на симметричных участках, правый *n. ulnaris*. В качестве регистрирующих использовали одноразовые твердотельные электроды (FIAB, Италия), для фиксирования сенсорного ответа с локтевого нерва – кольцевые электроды (Нейрософт, Россия).

В группу контроля вошли 36 практически здоровых детей, которым была выполнена ЭНМГ по тому же алгоритму. Средний возраст – $8,44 \pm 0,79$ года. Статистически значимых различий по возрасту и полу между исследуемой и группой контроля не выявлено. Также не было отмечено статистических различий между ЭНМГ-показателями на правой и левой нижней конечности.

Для обработки результатов использовали пакет программ Statistica for Windows. Интервальные показатели представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm m$). Для сравнения групп применяли критерий Манна–Уитни (P_{MW}). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. При сопоставлении показателей в исследуемой и контрольной группах получены статистически значимые различия амплитуд М-ответа малоберцового нерва – $1,92 \pm 0,21$ мВ ($P_{\text{MW}} < 0,0001$), большеберцового – $9,07 \pm 0,56$ мВ ($P_{\text{MW}} < 0,0001$) и локтевого – $5,87 \pm 0,29$ мВ ($P_{\text{MW}} < 0,0001$), моторной СРВ по большеберцовому нерву – $51,7 \pm 1,07$ м/с ($P_{\text{MW}} < 0,0007$) (табл. 1), амплитуды сенсорного ответа при стимуляции поверхностного малоберцового нерва – $12,06 \pm 1,14$ мкВ ($P_{\text{MW}} < 0,04$) и локтевого – $18,89 \pm 32,21$ мкВ ($P_{\text{MW}} < 0,0001$), сенсорной СРВ по икроножному нерву – $53,95 \pm 1,16$ м/с ($P_{\text{MW}} < 0,03$) (табл. 2). Снижение амплитуды М-ответа по малоберцовому и локтевому нервам отмечали у 100 % больных.

Заключение. Полученные изменения ЭНМГ-показателей свидетельствуют о ведущем аксональном характере поражения сенсорных и моторных волокон нервов. Доминирует поражение моторных волокон. Выявленное снижение СРВ по моторным волокнам боль-

Таблица 1. Результаты электронейромиографического исследования моторных волокон нервов справа, $M \pm m$

Показатель	Исследуемая группа			Контрольная группа (n = 36)		
	<i>m. ext. dig. brevis</i> (n = 71)	<i>m. abd. hallucis</i> (n = 71)	<i>m. abd. dig. min</i> (n = 55)	<i>m. ext. dig. brevis</i>	<i>m. abd. hallucis</i>	<i>m. abd. dig. min</i>
Амплитуда ответа, мВ	1,92 ± 0,21 (p < 0,0001)	9,07 ± 0,56 (p < 0,0001)	5,87 ± 0,29 (p < 0,0001)	5,02 ± 0,24	13,41 ± 0,71	8,59 ± 0,31
СРВ, м/с	46,34 ± 1,82	51,7 ± 1,07 (p < 0,0007)	63,82 ± 1,61	52,12 ± 0,67	56,72 ± 0,95	62,82 ± 1,25
Резидуальная латентность, мс	1,93 ± 0,11	1,71 ± 0,09	2,73 ± 1,32	1,83 ± 0,09	1,41 ± 0,08	1,21 ± 0,05
Латентность, мс	2,88 ± 0,14	3,04 ± 0,11	2,27 ± 0,08	2,7 ± 0,11	2,74 ± 0,1	1,99 ± 0,07

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – достоверность различий с аналогичным показателем в группе контроля.

Таблица 2. Результаты электронейромиографического исследования сенсорных волокон нервов справа, $M \pm m$

Показатель	Исследуемая группа			Контрольная группа (n = 36)		
	<i>n. peroneus superf.</i> (n = 60)	<i>n. suralis</i> (n = 71)	<i>n. ulnaris</i> (n = 55)	<i>n. peroneus superf.</i>	<i>n. suralis</i>	<i>n. ulnaris</i>
Амплитуда ответа, мкВ	12,06 ± 1,14 (p < 0,04)	14,89 ± 0,92	18,89 ± 2,21 (p < 0,0001)	14,02 ± 1,50	17,88 ± 1,68	34,02 ± 3,21
СРВ, м/с	53,95 ± 1,16	53,95 ± 1,16 (p < 0,03)	56,23 ± 1,31	61,61 ± 1,67	57,6 ± 1,07	60,83 ± 1,36
Латентность, мс	1,39 ± 0,08	1,68 ± 0,07	2,11 ± 0,48	1,46 ± 0,07	1,68 ± 0,08	1,44 ± 0,07

шеберцового нерва и сенсорного икроножного нерва указывает на присоединение демиелинизации. Во всех случаях отмечали симметричную картину при ЭНМГ нижних конечностей, характерную для полинейропатии. Использование сЭНМГ по предложенному алгоритму обследования позволяет выявить электрофизиологические изменения в нервах на фоне приема винкристина. Особенности изучаемой группы детей являются тяжелое общее состояние и наличие полиорганных осложнений на фоне химиотерапии, что создает трудности при проведении обследования.

Обоснование лечения спинальной мышечной атрофии 2-го типа с позиции изучения патогенетических молекулярно-клеточных механизмов в органотипической культуре ткани (клинико-экспериментальное исследование)

М.Г. Соколова¹, В.А. Пенниайнен²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, Санкт-Петербург;

²ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН;
Россия, Санкт-Петербург

Введение. Спинальная мышечная атрофия (СМА) 2-го типа – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дегенеративным изменением в α -мотонейронах передних рогов спинного мозга. Заболевание проявляется слабостью проксимальной мускулатуры, парезами, дыхательной недостаточностью, быстрой инвалидизацией, отсутствием эффекта от симптоматической терапии и высокой летальностью больных. В настоящее время для лечения нейродегенеративных заболеваний применяют пептидные препара-

ты, активизирующие репаративные возможности нервной ткани. Механизм действия этих препаратов основан на способности связываться с рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью (ТкА), через которые нейротрофин – фактор роста нерва (ФРН) – осуществляет свою биологическую функцию, регулируя выживание, дифференцировку и рост нейронов. Вопрос применения нейрорепаративной терапии у больных СМА 2-го типа остается спорным.

Цель исследования – оценить влияние сыворотки крови больных СМА 2-го типа на рост нейритов сенсорных ганглиев с помощью метода органотипической культуры ткани для обоснования применения нейрорепаративной терапии.

Материалы и методы. На базе стационарного отделения Детского хосписа в г. Санкт-Петербурге были обследованы 12 больных СМА 2-го типа в возрасте 8–15 лет. Исследовано 600 эксплантатов сенсорных ганглиев 10–12-дневных куриных эмбрионов, культивируемых в CO₂-инкубаторе (Sanyo) в течение 3 сут на подложках из коллагена в чашках Петри при температуре 36,5 °С и 5 % CO₂. Питательная среда содержала 45 % раствора Хенкса, 40 % среды Игла с добавлением инсулина (0,5 ед/мл), глюкозы (0,6 %), глутамина (2 мМ), гентамицина (100 ед/мл) и 15 % фетальной сыворотки коровы. Контрольные эксплантаты культивировали в условиях питательной среды стандартного содержания. В экспериментальных чашках в культуральную среду добавляли сыворотку крови больных СМА 2-го типа в различном диапазоне разведений.

Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И.П. Павлова. Для количественной оценки роста эксплантатов применяли морфометрический метод. Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади всего эксплантата, включая зону роста, к исходной площади. Концентрацию ФРН в сыворотке крови больных определяли иммуноферментным методом с исполь-

зованием коммерческих иммуноферментных наборов фирмы RayBiotech, Inc в соответствии с инструкцией производителя. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых детей. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 8.0.

Результаты. Сыворотку крови больных СМА 2-го типа исследовали в широком диапазоне разведений (1:100–1:2). В разведениях 1:2, 1:10 и 1:50 сыворотка полностью блокировала рост нейритов сенсорных ганглиев. При разведении 1:70 наблюдали достоверное нейритингибирующее действие. ИП исследуемых эксплантатов был достоверно ниже контрольных значений в среднем на 25 %. Дальнейшее разведение сыворотки крови на рост нейритов не влияло. Результаты оценки ИП для исследуемых разведений проанализированы с использованием дисперсионного анализа. Показано, что фактор разведения сыворотки крови статистически значимо (F-критерий Фишера 489,2; $p < 0,001$) влияет на значение ИП, регистрируемое в опыте. Сенсорные нейроны спинальных ганглиев 10–12-дневных куриных эмбрионов экспрессируют максимальный уровень высокоаффинных рецепторов (TrkA) к ФРН. Полученные результаты позволяют предположить, что нейритингибирующий эффект сыворотки крови может быть связан с активацией именно этих рецепторов. Для подтверждения этого был проведен иммуноферментный анализ сыворотки крови больных СМА 2-го типа. Впервые были получены данные, согласно которым концентрация ФРН в сыворотке крови больных достоверно выше, чем в группе контроля. Так, уровень ФРН в сыворотке крови больных СМА 2-го типа статистически значимо ($p < 0,001$) выше (3899 ± 1058 пг/мл), чем в контрольной группе (782 ± 582 пг/мл). Установлено наличие статистически значимой ($p < 0,001$) сильной обратной (коэффициент Спирмена $-0,90$) корреляционной связи концентрации ФРН в сыворотке крови больных СМА с ИП.

Заключение. Впервые показано, что сыворотка крови больных СМА 2-го типа обладает нейритингибирующим действием, что, по-видимому, связано с повышенным в ней уровнем ФРН. Полученные данные необходимо учитывать при лечении больных СМА 2-го типа. Таким образом, нецелесообразно проводить терапию, направленную на активацию нейрорепаративной функции центральной нервной системы, применяя лекарственные препараты, способные оказывать влияние на рецепторы с тирозинкиназной активностью.

Спинальная и бульбарная амиотрофия Кеннеди: клиничко-молекулярно-генетические корреляции

В.П. Федотов¹, Д.А. Колядин¹, Е.А. Близнец², А.В. Поляков²

¹Медико-генетическая консультация БУЗ Воронежской области
«Воронежская областная клиническая больница № 1»;
Россия, Воронеж;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, Москва

Введение. Спинальная и бульбарная мышечная атрофия (СБМА), описанная впервые W. Kennedy в 1968 г., – хроническое медленно прогрессирующее заболевание мотонейронов продолговатого и спинного мозга с частотой встречаемости 1:40 000 мужчин. СБМА (OMIM: 313200) – X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное экспансией CAG-повторов в экзоне I гена андрогенового рецептора (AR), картированного в локусе Xq12 (OMIM:

313700). Точковые мутации в 8 экзонах гена AR приводят к аллельным состояниям полной или неполной формы тестикулярной феминизации (женский фенотип при кариотипе 46,XY).

Клиническая картина СБМА характеризуется сочетанием бульбарного синдрома (грубые атрофии и фасцикуляции языка, дисфония, дизартрия, дисфагия) и вялого прогрессирующего преимущественно проксимального тетрапареза. Специфический симптом, присущий практически всем больным СБМА, – наличие двусторонней гинекомастии, которая является самым ранним признаком, развивается в подростковом возрасте и сохраняется на протяжении всего заболевания. Дебют двигательных нарушений в виде крампи и мышечных фасцикуляций в ногах приходится на 3–4-е десятилетие жизни. Обращение больных к врачу при нарастании тяжести парезов и присоединении бульбарных нарушений, которые часто трактуются врачом как боковой амиотрофический склероз с фатальным жизненным прогнозом, обычно происходит в 30–50 лет. При СБМА ЭНМГ-исследование обнаруживает нейрогенный паттерн как проявление генерализованного поражения периферических мотонейронов. Гиперкреатинкиназемия также характерна для всех больных СБМА.

Цель работы – выявление зависимости клинических признаков, течения заболевания и ЭНМГ-характеристик от числа CAG-повторов у больных СБМА.

Материалы и методы. Были обследованы 24 мужчины с СБМА из 22 семей, включенных в Регистр Воронежской медико-генетической консультации в течение 20 лет. Методы исследования: клиничко-генеалогический, ЭНМГ, биохимический (КК крови), молекулярно-генетический. Сравнивали время дебюта заболевания, уровень КК крови, параметры сЭНМГ (по срединному и большеберцовому нервам) и игольчатой ЭНМГ (иЭНМГ) (в дельтовидной и двуглавой мышцах плеча).

Результаты и обсуждение. У 17 (70,8 %) больных был проведен ДНК-анализ и установлено, что число CAG-повторов в гене AR > 41 (42–53), в среднем 46,7, при среднепопуляционном 25 (9–36). В клинической картине у всех больных СБМА наблюдали двустороннюю гинекомастию (которая опережала двигательные нарушения), слабость мимических мышц, бульбарный синдром, вялый тетрапарез с преобладанием в проксимальных отделах конечностей, фасцикуляции и атрофии языка, подбородочной мышцы и туловищной мускулатуры. В 7 (31,8 %) семьях отмечали по 2–3 больных мужчины. Феномен антиципации не был установлен ни в одном из семейных наблюдений.

В зависимости от числа CAG-повторов все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 10$) – больные с числом CAG-повторов ≤ 46 и 2-я ($n = 7$) – с числом CAG-повторов ≥ 47 . Средний возраст манифестации СБМА во 2-й группе был более чем на 10 лет меньше (32,8 года), чем в 1-й группе (44,5 года), а постановка диагноза в среднем в 44 и 52 года соответственно.

Уровень КК крови во 2-й группе был в 2,4 раза выше ($796 + 671$ Ед/л), чем в 1-й ($762 + 354$ Ед/л).

СРВ по срединному и большеберцовому нервам в обеих группах не имела существенных отклонений от нормальных значений, в то же время амплитуды М-ответов и потенциалы действия нервов при исследовании сенсорной проводимости были снижены.

По данным иЭНМГ мышцы конечностей у всех больных СБМА выявлены характерные для нейронального процесса изменения па-

раметров ПДЕ (значительное увеличение средней амплитуды и длительности). Во 2-й группе средняя длительность ПДЕ в дельговидной мышце составляла 15,2 мс (на 23–45 % выше нормы), средняя амплитуда – 2467 мкВ (при норме 750 мкВ), полифазия – 29 %, что соответствует IV–V стадии денервационно-реиннервационного процесса. Эти параметры оказались выше, чем у больных 1-й группы, где средняя длительность ПДЕ была 14,7 мс (на 17–25 % выше нормы), средняя амплитуда – 1707 мкВ, а полифазные ПДЕ – 27 %, несмотря на более продолжительное течение заболевания в этой группе. Спонтанная активность в мышцах была представлена в виде умеренных

по частоте потенциалов фасцикуляций, редких потенциалов фибрилляций, положительных острых волн, что характерно для хронизации процесса. У 4 больных СБМА с числом САГ-повторов > 47 также были зарегистрированы псевдомиотонические разряды.

Заключение. Таким образом, нами установлена обратно пропорциональная зависимость возраста дебюта СБМА от числа САГ-повторов в гене AP и прямо пропорциональная – от тяжести хронической денервационно-реиннервационной перестройки ПДЕ, что обусловлено нейротоксическим воздействием на мотонейроны накопления полиглутаминовых остатков.

Консорциум по воспалительным нейропатиям Общества специалистов по болезням периферических нервов

21–24 июня 2016 г.
Глазго (Великобритания)

Сто лет назад было описано заболевание, на сегодняшний день известное как синдром Гийена–Барре (СГБ, Guillain–Barré syndrome, GBS). Столь важное событие было отмечено включением обсуждения достижений в изучении СГБ в программу международного Консорциума по воспалительным нейропатиям (Inflammatory Neuropathy Consortium, INC), проводимого Обществом специалистов по болезням периферических нервов (Peripheral Nerve Society, PNS).

Открывая заседание, Peter van Doorn (Роттердам, Нидерланды) сообщил, что число участников в этом году превысило все ожидания – в старейшем европейском университете Глазго собралось более 400 человек. Сообщив об успехах международных исследований PeriNomS, IMAGiNe, IGOS, докладчик особо отметил критический подход при анализе данных, организации исследований, неоднозначной трактовке понятия «улучшение состояния», оценке статистической значимости. На примере исследования IMAGiNe по нейропатиям, ассоциированным с иммуноглобулином (Ig) класса М, профессор van Doorn сформулировал состояние проблемы следующим образом: «Мы пришли к единому мнению о том, что у нас нет консенсуса в оценке состояния пациентов». Так, несмотря на высокие цели и задачи данного проекта, в частности определение оптимального набора параметров оценки заболевания, необходимость создания банка биологического материала, разработка потенциального лечения, по одному из ключевых

вопросов – критериям IgM-ассоциированных нейропатий, до сих пор нет единой точки зрения. В конце выступления профессор выразил признательность организационному комитету и спонсорам встречи, создающим условия для сохранения профессиональной независимости и избегания коммерциализации симпозиумов под эгидой PNS. В заключение Peter van Doorn отметил, что во многих странах мира клиницисты используют различные подходы для оценки статуса пациента, цель же INC состоит в установлении сотрудничества и взаимопонимания между разными странами.

Утренняя сессия была посвящена базовым научным достижениям и современным представлениям о комплексе перехвата Ранвье (ПР) как мишени при воспалительных нейропатиях. Профессор Peter Brophy (Эдинбург, Великобритания) в своем выступлении акцентировал внимание на процессе формирования комплекса ПР, феномене паранодальных пробоев (paranodal loops), ведущему к образованию контакта с аксолеммой. Была представлена молекулярная структура ПР и окружающих областей, описаны связующие с аксолеммой белки, в частности участвующий в формировании паранодальной нейроглиальной связи нейрофасцин, 3 изоформы которого известны на сегодняшний день (тип 155 в паранодальной области, типы 140 и 186 в области ПР). Peter Brophy подробно рассказал об исследованиях, направленных на понимание формирования и функции ПР, опытах с селективным выключением различных типов нейрофасцина. Так, при выключении нодальных типов натриевые каналы сохраняются, а нейрофасцин 186 участвует в транспорте связующих белков. Докладчик продемонстрировал видео транспорта (кимограммы) везикул с белками предположительно от тела нейрона в дистальные области, их замедления в области ПР, а также рассказал о различной концентрации вольтажзависимых натриевых каналов в начальных сегментах аксона и ПР, разной продолжительности жизни каналов в зависимости от их локализации и изменении их протяженности на фоне различной электрической активности.

В докладе Jerome Devaux (Марсель, Франция) были рассмотрены исследования паранодальной области с момента ее описания Nageotte в 1911 г. Докладчик рассказал о физиологической роли паранодальной области в распространении потенциала действия и изоляционных



Университет Глазго

свойств области между ПР, привел анализ изменений паранодального сегмента при острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ОВДП и ХВДП соответственно). Были детально рассмотрены последние исследования роли антител при ХВДП, обсуждено значение нейрофасцина и контактина в патогенезе болезни. Показано, что у 7,0 % пациентов с ХВДП выявлены анти-NF155 IgG4-антитела, у 2,4 % больных – анти-CNTN1 IgG4-антитела; при СГБ и рассеянном склерозе данные антитела отсутствовали. Значительная часть дискуссии была посвящена вопросу о патогенетической роли антител к белкам паранодальной области. Если таковая имеется, то каким образом антитела преодолевают паранодальный барьер? В ряде экспериментов *in vitro* показано, что анти-CNTN1 IgG4-антитела в паранодальную область не проникают, однако исследование С. Manso и соавт. (2016) на моторных нервах продемонстрировало возможность постепенного разрушения паранодального барьера данными антителами. Это поставило вопрос о чувствительности иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) для выявления данных антител. Несмотря на неоднозначность результатов, рассмотрены экспериментальные данные о возможности применения ритуксимаба при ХВДП. Данный вопрос в ходе заседания обсуждался неоднократно.

Влияние антител на ПР на моделях СГБ было продемонстрировано в докладе Rhona McGonigal (Глазго, Великобритания). Обсуждая механизмы патогенеза СГБ, автор отметила, что увеличение протяженности ПР – самое раннее изменение при СГБ, а белки кальпаин, касприн и моззин, а также кальций непосредственно участвуют в повреждении ПР, наряду с комплемент-ассоциированными реакциями и отложением мембраноатакующих комплексов.

В серии кратких сообщений рассмотрены проводимые сегодня исследования по иммуноассоциированным нейропатиям, антителам к касприну при болевых воспалительных нейропатиях, подтвержденному клиническому и нейрофизиологическому эффекту ритуксимаба, болезням нервной системы, ассоциированным с *Mycoplasma pneumoniae*. Большинство обсуждаемых исследований направлены на изучение специфических молекулярных механизмов патогенеза иммуноассоциированных нейропатий с преимущественным рассмотрением повреждения миелина, а также аксона в области ПР. Обсуждались следующие исследования: влияние внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) на переход IgG1 в IgG2 при СГБ; роль неврального пероксида водорода как фактора регенерации терминалей нерва в области мышечного синапса; влияние ВВИГ на НК-клетки периферической крови при ХВДП; интерлейкин-10 – промотор полиморфизма у пациентов с СГБ; интраганглионарный транспорт NO как фактор митохондриального повреждения и развития дистальной аксонопатии; взаимодействие невритогенных Т-клеток и миелина в *ex vivo* модели периферической нервной сис-

темы; сигнальные механизмы, участвующие в повреждении дегенерировавших аксонов. Оживление аудитории вызвало рассмотрение клинического случая собаки с острым полирадикулоневритом, регрессировавшим самостоятельно, без неврологического дефицита.

Дневную сессию «Клиническое фенотипирование воспалительных нейропатий» открыл Luis Querol (Барселона, Испания) презентацией «Фенотипы ХВДП. Научный поиск белков и антител, ответственных за разные виды ХВДП». На примере патологии контактина, который ответственен за разновидность ХВДП, откликающуюся на введение ритуксимаба, Luis Querol провел параллель с концепцией шизофрении как симптомокомплексом с разнообразным патогенезом, высказанной Jim van Os (Маастрихт, Нидерланды). Докладчик продемонстрировал 5 типичных клинических вариантов ХВДП, имеющих разную иммунологическую основу.

Методические аспекты анализа проводимости по нервам при воспалительных нейропатиях рассмотрены в выступлении Hessel Franssen (Утрехт, Нидерланды), который отметил особую важность соблюдения общих правил электрофизиологического обследования, следования международным нормативам и критериям блока проведения и др., а также необходимость определения температуры конечности и поддержания температурного режима во время исследования.

Christofer Klein (Рочестер, США) представил данные по парапротеинемическим нейропатиям и их иммунологическим основам. Говоря о POEMS (polyneuropathy – полинейропатия, organomegaly – спланхномегалия, endocrinopathy – полиэндокринопатия, myeloma protein spike – моноклональная гаммапатия, skin lesions – поражения кожи), он отметил, что этот синдром не относится к миеломе, обладает уникальным ДНК-патогенезом и часто неверно диагностируется как ХВДП. Была показана важная роль сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) в патогенезе POEMS, что указывает на связь нервной и сосудистой систем, ставит вопрос о иммунологической природе POEMS и диктует системный подход к лечению данной патологии.

В сессии «быстрых докладов» Ruth Huizinga (Роттердам, Нидерланды) рассказала об исследовании случай-контроль «*M. pneumoniae* как триггер СГБ», при котором удалось культивировать *M. pneumoniae*, полученную от пациента с СГБ с антителами к галактоцереброзиду (GalC). O.J.M. Nascimento (Рио-де-Жанейро, Бразилия) представила данные по увеличению заболеваемости СГБ при эпидемии вируса Зика в Бразилии.

На вечерней сессии «Определение антител к ганглиозидам при ХВДП и мультифокальной двигательной нейропатии (ММН) – подспорье или развлечение?» состоялась дискуссия между Antonio Uncini (Кьети, Италия) и Claudia Sommer (Вюрцбург, Германия). Antonio Uncini указал на то, что методика выявления антител при ХВДП и ММН на сегодняшний день не явля-

ется достаточно чувствительной, отличается высокой межлабораторной вариабельностью, единое мнение относительно пороговых значений титров антител отсутствует, что снижает информативность методов при постановке диагноза. Claudia Sommer выступила с возражением, приведя примеры, когда обнаружение антител к ганглиозидам помогает в диагностике (например, в случаях ММН без выявленного блока проведения), а также в оценке прогноза реакции на ВВИГ пациентов с синдромом нижнего мотонейрона.

В завершение заседаний 1-го дня был сделан обзор текущих исследований, таких как: дозозависимый эффект ВВИГ при ХВДП; ВВИГ при нейропатии тонких волокон; роль низкообъемного плазмафереза при СГБ; оценка эффективности и безопасности Nucviva по сравнению со стандартной подкожной терапией Ig при ММН; FORCIDP по оценке скорости нарастания ухудшения состояния после получения последней дозы препарата при ХВДП; исследования подкожной формы введения Ig при ХВДП; IVIG CIDP Advance; IOC-trial (IVIg Overtreatment in CIDP); оценка эффективности ВВИГ при ХВДП; MYCOPID – исследование воздействия микофенолата при ХВДП; применение препарата Patisiran при семейной амилоидной полинейропатии; PRISM – мультицентровое исследование по использованию препарата I10e/Iqumune при ХВДП; IDOBIN – новые биомаркеры при иммуноассоциированных нейропатиях (совместное индийско-европейское исследование).

Во 2-й день конференции были представлены сообщения по раннему применению ВВИГ при миозите и статининдуцированной анти-HMGCR-ассоциированной миопатии. Helmar Lehmann (Кельн, Германия) осветил современное представление об иммунологии СГБ, ХВДП и ММН, их патогенетической схожести и отличиях, коснулся проблемы неоднозначности трактовки имеющихся знаний. Говоря о ключевой роли макрофагов, докладчик иронично заметил: «А где их нет?». Такой же неясной остается роль цитокинов крови, ганглиозидов при СГБ, целого ряда белков нодальной и паранодальной областей при ХВДП (контактин 1, нейрофасцин, касприн и др.).

Iain McInnes (Глазго, Великобритания) перечислил заметные успехи, достигнутые в лечении и прогнозе ревматических болезней, подчеркнув смелость разных научных групп при ведении клинических исследований и понимание методов взаимодействия с иммунной системой. Докладчик акцентировал внимание на проблеме постановки задачи при разработке клинического исследования, необходимости ухода от линейной модели, выборе участников и создании взаимодействующей цепи, команды исследователей. По мнению Iain McInnes, во главе угла всегда должен стоять клиницист.

Руководитель отдела «Нервно-мышечные заболевания» компании «Pfizer Редкие заболевания» Jane Owens (Кембридж, США) сообщила о будущих иммунотерапевтических подходах при воспалительных нейропатиях. Она

подчеркнула важность создания и поддержания пациентских сообществ. Говоря о лицензированных препаратах ВВИГ при ХВДП, ММН, СГБ, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, болезни Кавасаки, она указала на несовершенство их существующих форм, что требует приступить к разработке аналогов ВВИГ (препаратов-миметиков). Лишь малая часть препаратов ВВИГ является эффективной, для достижения хороших результатов воздействия необходимы высокие дозы, длительное время инфузии и т.д. Jane Owens представила преимущества новой молекулы Gliknik Inc. – GL-2045/PF06755347, мультимеразного человеческого IgG1 Fc, разработанного для лечения редких аутоиммунных болезней. Необходимая доза данного рекомбинантного миметика человеческого Ig как минимум в 20 раз меньше, чем стандартного ВВИГ. Также обсуждались другие лекарственные модели (мультимеразное моновалентное антитело 3G8scFv-HSA) со ссылкой на проводимые в этой области исследования (X. Yu и соавт., 2016, Канада).

В сессии «быстрых докладов» Tong Gao (Хьюстон, США) рассказал об улучшении течения спонтанной аутоиммунной периферической нейропатии на фоне доставки рекомбинантным аденоассоциированным вирусом 9 (rAAV9) гена *IGF-1*. Guido Stoll (Вюрцбург, Германия) подробно описала методы маркировки макрофагов при повреждении нерва и оценке происходящих процессов с помощью Micro-PET-imaging. Так, ⁶⁸Ga-DOTATE-PET уже используется в диагностике нейроэндокринных опухолей, но несмотря на высокую специфичность и чувствительность, обращено внимание на его недостаточную пространственную разрешающую способность. Сегодня продолжают разработку и усовершенствование визуализационных методик иммунологических нарушений при воспалительных нейропатиях до того, как макрофаги попадут в нерв, что позволяет констатировать воспалительный процесс и отличить его от другого.

Значительная часть «быстрых докладов» была посвящена протоколам по изучению роли вируса Зика в развитии СГБ в Бразилии. Также представлены: исследование, посвященное роли *Varicella zoster* при демиелинизирующей форме СГБ; мультицентровое исследование по методам определения антинейрофасцина 155 и антиконтактина при ХВДП; корнеальная конфокальная микроскопия при ХВДП; состояние тонких волокон при ХВДП и РОEMS.

Дневные лекции были посвящены новым диагностическим методам при иммуноассоциированных нейропатиях, таким как:

- ультрачувствительные панели оценки биомаркеров сыворотки и цереброспинальной жидкости (Åsa Sandelius, Швеция);
- роль кожной биопсии и метод определения плотности интраэпидермальных нервных волокон (IENF density) как критерий диагностики нейропатии тонких волокон (Sung-Tsang Hsieh, Тайвань).

Была рассмотрена потенциальная роль биопсии кожи в качестве биомаркера результата лечения;

- современные методы магнитно-резонансной визуализации при воспалительных нейропатиях: нейрография и диффузионная спектральная томография (Roberto Gasparotti, Италия).

Темой «поединка» 2-го дня стала организация базы данных пациентов. В ней приняли участие Stephen Reddel (Сидней, Австралия), Filip Eftimov (Амстердам, Нидерланды), Luis Querol (Барселона, Испания), Susumu Kusunoki (Осака, Япония), Christofer Klein, Eduardo Nobile-Orazio (Милан, Италия), которые продемонстрировали структуру национальных баз данных, а также личный опыт работы с международными базами во время участия в соответствующих протоколах. Все участники сошлись на мнении о необходимости децентрализации и оптимизации данных структур.

Последний день был посвящен столетию публикации Guillain и Barré синдрома острого полирадикулоневрита (GBS century day). Историю описания данного симптомокомплекса напомнил Jean-Marc Léger (Париж, Франция), рассказав обо всех основных клиницистах-предшественниках и представив оригинальные статьи. Говоря о своем первом опыте лечения пациента с СГБ, Richard A.C. Hughes (Лондон, Великобритания) сформулировал главные позиции перспектив врача при работе с данной категорией больных. Estelle Benson (Оксфорд, Великобритания) и Glennys Sanders (Линкольншир, Великобритания) озвучили письмо-обращение сквозь десятилетия двум французским ученым, в честь которых сегодня именуется комплекс острых нейропатий.

Особого внимания заслуживает выступление пациентки, перенесшей СГБ, рассказавшей, как 35 лет назад болезнь изменила ее жизнь, сделав учредителем и главой одной из первых пациентских организаций, которая в настоящее время эффективно работает и активно сотрудничает с ведущими центрами мира по изучению данного заболевания. Свою речь она завершила словами: «Не могу сказать, что я рада перенесенному СГБ, но точно могу сказать, что болезнь сделала меня лучше, я стала более чутким, терпимым и страдающим человеком. Мне посчастливилось встретить столько хороших людей!» В форме диалога с Thomas Feasby (Калгари, Канада) была освещена тема аксональных форм СГБ. Susumu Kusunoki рассказал о современном состоянии проблемы по антителам к ганглиозидам. Завершил утреннюю сессию доклад по международному сотрудничеству в рамках СГБ. Комитет призвал к расширению международного сотрудничества по всем тематикам исследования СГБ, вовлечению новых стран и различных регионов мира в исследования по патогенезу, эпидемиологии, лечению СГБ.

В обсуждение на тему животных моделей при СГБ были включены исследования по визуализации Т-клеток при СГБ, срокам рекрутирования Т-клеток и макрофагов в периферические нервы (P2-specific T-cell

lines 1996 inducing conduction block and conduction slowing), представлены изображения, на которых Т-клетки уже нарушили гематоневральный барьер, однако патология на биоптате при этом еще не видна.

Были продемонстрированы данные по организации помощи пациентам с СГБ в Индии (Arun Taly), эпидемиология СГБ в Сингапуре (Myanmar Ohnmar).

В рамках сессии «СГБ – мировое турне» (GBS World tour) представлено исследование по оценке СГБ у детей из Нидерландов и Бангладеш, включая распространенность, эпидемиологию, время до постановки диагноза. Одним из результатов стал вывод о том, что период до восстановления ходьбы в обеих когортах схожий.

На примере клинических случаев из собственной практики участники продемонстрировали атипичные формы СГБ. Обсуждались возможные причины атаксии при синдроме Миллера–Фишера и особенности неврологического статуса (тремор, имитирующий атаксию, норма при оценке дистального суставного чувства и пр.), вопрос вовлеченности центральной нервной системы при данном синдроме. Рассмотрены примеры ошибочных диагнозов СГБ при передозировке препаратами силденафила, болезни бери-бери, случаи семейной врожденной выраженной гипомиелинизации.

Проблемы лечения СГБ в аспекте прошлого, настоящего и будущего были освещены Peter van Doorn, который отметил несомненные успехи в вопросах ухода и реабилитации пациентов с СГБ, а также значительную роль пациентских организаций. Говоря о перспективах, Peter van Doorn обратил внимание на исследования по таргетной терапии с влиянием на мембраноатакующие комплексы и применение экулизумаба.

В заключение симпозиума был представлен библиографический отчет по поиску наиболее цитируемой работы в области СГБ, которым оказалась статья “A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group” van der Meché et al. (Роттердам, Нидерланды), а кульминацией стало представление коллективной монографии “GBS 100”, под редакцией Hugh Willison (Глазго, Великобритания) и John Goodfellow (Глазго, Великобритания).

Всего в ходе INC-2016 были рассмотрены основные текущие клинические исследования по СГБ, ХВДП, ММН, представлены 53 кратких доклада и обсуждены 193 постера.

С материалами конференции можно ознакомиться в свободном доступе на сайтах:

http://inc2016glasgow.co.uk/assets/inc2016-programme_v3.pdf

<https://s3.amazonaws.com/groovehq/cloudmailin/00ea384673224771648f.pdf?1469744838>

https://www.dropbox.com/sh/9mb8tbf4j8mtx9/AAAbQI9ATMnoHci-1s7_HNKOa?dl=0

Материал подготовила М.О. Ковальчук

Информация для авторов

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).

1. Общие правила

- Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
- Инициалы и фамилии всех авторов.
- Ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов.
- Полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа.
- Адрес учреждения с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - Фамилия, имя, отчество полностью.
 - Занимаемая должность.
 - Ученая степень, ученое звание.
 - Персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>).
 - Персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
 - Контактный телефон.
 - Рабочий адрес с указанием индекса.
 - Адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, размер 14, междустрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на литературные источники и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов.
- При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).
- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы представляются в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Office Excel.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

9. Список литературы

На следующей странице после текста статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Литература приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты.

Ссылки на тезисы возможны исключительно на зарубежные издания, опубликованные на английском языке.

Ссылки на авторефераты диссертаций, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из Internet, не допускаются.

Ссылки на литературные источники должны быть оформлены следующим образом.

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).

Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»/"Authors declare no conflict of interest".

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях, см. информацию на сайте.

Материалы для публикации принимаются по адресу info@neuromuscular.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в НМБ».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.