Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации

Расстройства сна инсомнического характера у больных боковым амиотрофическим склерозом

Аутосомно-рецессивная аксональная нейропатия с нейромиотонией у больных из России

Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами

ТОМ 7 2017

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

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

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

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.

В мае 2017 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.

НМБ

РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ

www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ 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.*

3 ТОМ 7 '17

ОСНОВАН В 2011 Г.

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**
Редактор-координатор **Л.М. Борискина**
Boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор **В.А. Наумкина**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**
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. 2017. Том 7. № 3. 1—62.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»

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)*

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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)*

Наумова Евгения Сергеевна, *невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, *д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ 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)*

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, член-корреспондент РАН, 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 ФГАНУ «Национальный научно-практический 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, академик РАН, невролог, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» (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 ФГАОУ 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 Андони, *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 CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

In May 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.

ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED 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.*

3, Vol. 7 '17

FOUNDED IN 2011

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**
Editor-coordinator **L.M. Boriskina**
Boriskina.lidiya@gmail.com
Proofreader **V.A. Naumkina**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**
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 (ПИ 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.
2017. Volume 7. No 3. 1–62.

© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Mediacolor 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)*

SCIENTIFIC EDITORS

Drujinin Dmitry S., *MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yarolavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yarolavl, Russian Federation*

Naumova Evgenia S., *neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic "Practical neurology" (Moscow, Russia)*

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)*

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

Illarioshkin Sergey N., *MD, PhD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, 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, National Scientific Practical 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, Academician, Russian Academy of Sciences Neurologist, Director of the Research Center of Neurology (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

И.С. Бакулин, И.В. Закройщикова, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова

Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации 10

С.Е. Хатькова, М.А. Акулов, О.Р. Орлова, Д.Ю. Усачев, А.С. Орлова, Л.В. Крылова

Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности 21

Н.А. Семенова, Е.Л. Дадали, А.А. Шарков, И.А. Акимова

Особенности диагностики и клинико-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии 36

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.Н. Левицкий, М.Г. Полуэктов

Расстройства сна инсомнического характера у больных боковым амиотрофическим склерозом 43

Е.Л. Дадали, С.С. Никитин, С.А. Курбатов, А.Ф. Муртазина, И.В. Шаркова, О.А. Щагина, Ф.А. Коновалов

Клинико-генетические характеристики аутосомно-рецессивной аксональной нейропатии с нейромиотонией у больных из России 47

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

А.Ф. Муртазина, Е.С. Наумова, С.С. Никитин, Л.М. Борискина, А.В. Лагутин

Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. Клиническое наблюдение 56

Contents

LECTURES AND REVIEWS

I.S. Bakulin, I.V. Zakroyschikova, N.A. Suponeva, M.N. Zakharova

Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical heterogeneity and approaches to classification 10

S.E. Khat'kova, M.A. Akulov, O.R. Orlova, D.Yu. Usachev, A.S. Orlova, L.V. Krylova

Botulinum toxin treatment of lower extremity spasticity 21

N.A. Semenova, E.L. Dadali, A.A. Sharkov, I.A. Akimova

Clinical and genetic characteristics and diagnosis of hereditary variants of neonatal epilepsy 36

ORIGINAL REPORTS

G.N. Levitskiy, M.G. Poluektov

Sleep disorders of insomnia type in patients with amyotrophic lateral sclerosis 43

E.L. Dadali, S.S. Nikitin, S.A. Kurbatov, A.F. Murtazina, I.V. Sharkova, O.A. Shchagina, F.A. Konovalov

Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia in Russian patients 47

CLINICAL CASE

A.F. Murtazina, E.S. Naumova, S.S. Nikitin, L.M. Boriskina, A.V. Lagutin

Bickerstaff brainstem encephalitis, acute transverse myelitis, and acute motor axonal neuropathy: diagnostic and treatment challenges in patients with concomitant syndromes. Clinical observation 56

Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации

И.С. Бакулин, И.В. Закройщикова, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова

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

Контакты: *Илья Сергеевич Бакулин bakulin@neurology.ru*

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является клинически и патогенетически гетерогенным заболеванием. Клиническая гетерогенность определяется первоначальной локализацией патологического процесса, вариабельностью сочетания признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов, возрастом дебюта, темпом прогрессирования, наследственной предрасположенностью, а также наличием немоторных проявлений. Описано большое количество форм болезни (первичный боковой склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, прогрессирующий бульбарный паралич, синдром «свисающих рук» и др.), которые в ряде случаев рассматривались как самостоятельные нозологические формы из-за особенностей локализации патологического процесса, течения и прогноза болезни. В последние годы получены доказательства генетической и патогенетической гетерогенности БАС. Значительная гетерогенность обусловливает сложности построения единой классификации БАС. Общепринятые классификации, используемые в диагностических критериях El Escorial или Международной классификации болезней 10-го пересмотра, не учитывают важные в практической деятельности особенности болезни. В статье обсуждается клиническая гетерогенность БАС, сравниваются имеющиеся сегодня варианты классификации. Описана новая классификационная система, учитывающая разные особенности болезни и позволяющая улучшить понимание многообразия БАС на современном этапе изучения болезни.

Ключевые слова: *боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, первичный боковой склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, прогрессирующий бульбарный паралич, клиническая гетерогенность, классификация*

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20

Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical heterogeneity and approaches to classification

I.S. Bakulin, I.V. Zakroyschikova, N.A. Suponeva, M.N. Zakharova

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a clinically and pathogenically heterogenic disease. Clinical heterogeneity refers to the initial localization of the pathological process, the variability of the combination of signs of upper and lower motor neuronal damage, the age of the onset, the rate of progression, hereditary predisposition, and the presence of non-motor clinical manifestations. A large number of forms of the disease are described (primary lateral sclerosis, progressive muscular atrophy, progressive bulbar palsy, flail-arm syndrome, and others), which in some cases can be considered as independent diseases due to the localization of the pathological process, disease course and prognosis. In recent years, convincing evidences of the genetic and pathogenetic heterogeneity of ALS have also been obtained. Large heterogeneity makes it difficult to create a unified classification of ALS. Formal classifications used, for example, in the diagnostic criteria of El Escorial or the International Classification of Diseases of the 10th revision, do not take into account many of the important features of the disease. The article describes the clinical heterogeneity of ALS. The proposed classifications are compared. A new classification system that taking into account various features of the disease and can improves understanding of the diversity of ALS is described.

Key words: *amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, primary lateral sclerosis, progressive muscular atrophy, progressive bulbar palsy, clinical heterogeneity, classification*

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – нейродегенеративное заболевание, протекающее в типичных случаях с поражением моторной коры, кортикоспинальных и кортиконуклеарных путей и периферических мотонейронов ствола и спинного мозга. Заболеваемость составляет в среднем 2–3 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность – 1,1–8,2 на 100 тыс. населения [1, 2].

Клиническая и морфологическая особенность БАС – сочетание поражения верхнего и нижнего мотонейронов – была рассмотрена основоположником современной неврологии J.M. Charcot в период 1869–1875 гг., что нашло отражение в названии болезни, оставшимся неизменным и сегодня [3]. В XIX веке в качестве самостоятельных клинических синдромов были описаны прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА) (F. Aran, 1848), первичный боковой склероз (ПБС)

(W. Erb, 1875) и прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП) (A. Duchenne, 1860) [3, 4].

В течение длительного времени взаимосвязь между БАС, ПБС и ПМА оставалась неизвестной. Так, J.M. Charcot рассматривал перечисленные состояния как отдельные синдромы, в то время как J. Dejerine и W. Gowers считали их проявлениями одной болезни [4]. В статье «Проблема первичного бокового склероза», опубликованной в 1946 г., I.S. Wechsler и S. Brody отмечают, что клиника и течение ПБС, ПМА и БАС отличаются, что позволяет рассматривать их как отдельные дегенеративные состояния («склерозы») [5].

В 1933 г. W.R. Brain предложил термин «болезнь двигательного нейрона» (БДН) для объединения клинически разных вариантов в одну общую диагностическую категорию [6]. В рамках БДН наиболее часто рассматриваются 4 основные формы: БАС, ПМА, ПБС и ПБП. Такой подход используется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в которой БДН кодируется в рубрике G 12.2, включающей помимо БАС также ПМА, ПБС и ПБП [7]. Сегодня использование этих терминов отличается в разных странах: в одних ПМА и ПБС включают в состав БАС, в других – рассматривают в качестве самостоятельных форм БДН [8, 9]. В России ПМА и ПБС традиционно рассматриваются как подтипы БАС, в качестве его переднероговой и высокой форм соответственно [10, 11].

Разными авторами предложены и другие термины для редких клинических вариантов, при этом одни и те же определения могут использоваться при описании синдрома, клинической формы или отдельного нозологического варианта [8, 12–14].

В последние годы в связи с активным развитием молекулярной генетики, нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования ситуация еще более усложнилась. Так, одна и та же мутация может приводить к развитию состояний, трактуемых как разные формы или даже нозологические категории [15, 16]. Появляется все больше данных о мультисистемности поражения нервной системы при БАС, наличии большого числа перекрестных форм и значительного генетического разнообразия [17]. Таким образом, выраженная клиническая гетерогенность и различие взглядов на нозологическую самостоятельность клинических вариантов болезни у представителей разных школ осложняют построение единой классификационной системы БАС.

По данным отечественных и зарубежных источников в статье проанализирована клиническая гетерогенность БАС, являющаяся основой для построения разных классификаций у представителей различных школ.

Клиническая гетерогенность бокового амиотрофического склероза

БАС является крайне гетерогенным с клинической точки зрения заболеванием. Гетерогенность касается первоначальной локализации патологического процесса, вариабельности сочетания признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов, возраста дебюта, наследственной предрасположенности и темпа прогрессирования, а также наличия немоторных клинических проявлений.

Локализация патологического процесса в дебюте болезни. В зависимости от первоначальной локализации патологического процесса в англоязычной литературе принято выделять 2 основные формы БАС: спинальную и бульбарную [9]. *Спинальная форма* болезни в классических случаях дебютирует асимметричной слабостью и гипотрофией мышц рук или ног, которые сопровождаются признаками поражения верхнего мотонейрона: спастичностью, сухожильной гиперрефлексией, патологическими рефлексами, клонусами. В отечественной классификации в рамках спинальной формы отдельно выделяют пояснично-крестцовую и шейно-грудную формы [10, 11]. Степень вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов может быть разной, однако в большинстве случаев формируется практически патогномоничный для БАС синдром смешанного (спастико-атрофического) пареза. Мужчины заболевают несколько чаще женщин [18]. Распространение патологического процесса часто (но не всегда) происходит в соответствии с принципами нейроанатомии (например, у пациента с пояснично-крестцовой формой на следующем этапе происходит поражение мышц рук, а не бульбарной мускулатуры) [19].

В отечественной литературе в рамках формы со спинальным дебютом отдельно выделяют *шейную форму* болезни [20]. Этот вариант является крайне редким, и связан он с первичным поражением мотонейронов шейных сегментов (C_{III}–C_V) спинного мозга; в англоязычной литературе ему соответствует так называемая «форма с респираторным началом» [21]. Клинически шейная форма проявляется прогрессирующим парезом диафрагмы с развитием нейрогенной дыхательной недостаточности, иногда одновременно с этим может появляться парез мышц кистей с гипотрофией. В ряде случаев в качестве продромального синдрома описано значительное снижение массы тела за несколько месяцев до появления дыхательной недостаточности. Эта форма чаще встречается у мужчин. Медиана выживаемости составляет 1,4 года [18].

Для *бульбарной формы* болезни характерно развитие прогрессирующего бульбарного синдрома (дизартрия, дисфагия, парез мягкого нёба, атрофический парез языка с фибрилляциями) в сочетании с признаками поражения кортиконуклеарных волокон (оживление нижнечелюстного рефлекса, оживление рефлексов с мягкого нёба и задней стенки глотки, рефлексы орального автоматизма). Нередко уже в дебюте болезни выявляется распространенная сухожильная гиперрефлексия, свидетельствующая о генерализованном патологическом процессе. Данная форма встречается несколько чаще

у женщин. Характерно более частое развитие когнитивных нарушений и деменции, чем при других формах БАС, а также начало в более позднем возрасте. Прогноз хуже, чем при спинальной форме (медиана выживаемости составляет около 2 лет) в связи с ранним развитием дисфагии и нутритивной недостаточности [9, 18].

Степень вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов. Для классических случаев БАС характерно наличие признаков сочетанного поражения верхнего и нижнего мотонейронов. Этот признак закреплен как основополагающий в критериях диагностики БАС El Escorial [22]. В ежедневной клинической практике существует, однако, значительная гетерогенность степени поражения верхнего и нижнего мотонейронов у больных, включая крайние формы – с изолированным поражением только нижнего или только верхнего мотонейрона.

Формы с преимущественным поражением нижнего мотонейрона. ПМА представляет собой форму с изолированным поражением нижнего мотонейрона. Клинически ПМА сходна со спинальными амиотрофиями с дебютом во взрослом возрасте, однако отличается асимметрией симптоматики в дебюте и несколько более быстрым прогрессированием. Крайне редко описаны случаи начала болезни с бульбарного паралича с последующим развитием вялого атрофического пареза мышц конечностей. ПМА составляет около 5 % всех случаев БДН. Характерен более благоприятный прогноз, чем при классических случаях БАС. До настоящего времени нозологическая самостоятельность ПМА остается дискуссионным вопросом, так как у части (до 60 %) пациентов признаки поражения верхнего мотонейрона могут быть выявлены при использовании современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методов, а также при аутопсии [23–26]. Кроме того, по данным J. Visser и соавт., у 30 % пациентов с ПМА симптомы поражения верхнего мотонейрона появляются уже в течение 18 мес после начала болезни [27]. F. Agosta и соавт. предлагают в клинической практике устанавливать диагноз БАС при изолированном поражении нижнего мотонейрона без признаков вовлечения верхнего мотонейрона в случае характерного для БАС прогрессирования болезни [28].

В рамках варианта с изолированным поражением нижнего мотонейрона описано еще несколько форм, название которых основано на локализации патологического процесса, определяющей своеобразие клинических проявлений. *Синдром «свисающих рук»* (ССР) (flail arm syndrome) характеризуется относительно медленным развитием верхней, преимущественно проксимальной амиотрофической параплегии [29]. В литературе имеется много определений для данного варианта болезни – плечелопаточная форма БАС, синдром Вюльпиана–Барнгарта, синдром «разболтанных рук», синдром «человека в бочке», плечевая амиотрофическая диплегия [9, 13, 14]. Характерен своеобразный внешний вид пациентов со свисающими руками, сохранность некоторых движений в кистях при отсутствии моторных нарушений в ногах. В отечественной литературе данный синдром описан в рамках шейно-грудной формы БАС с преимущественным поражением проксимальных мышц; при этом также наблюдается минимальная выраженность пирамидной симптоматики [10]. Отмечается значительное преобладание заболевания у мужчин (около 4–9 против 1) [30, 31].

Некоторые авторы термин ССР используют более широко – для обозначения случаев изолированного поражения нижнего мотонейрона на шейно-грудном уровне с первичным поражением как проксимальных, так и дистальных мышц. Преимущественно дистальное распределение мышечной слабости в дебюте отмечается у 40 % пациентов, несмотря на формирование классического фенотипа болезни по мере прогрессирования [29]. Симметричное распределение слабости и гипотрофий наблюдается примерно у четверти пациентов, однако в дебюте практически всегда отмечается асимметрия. Данная форма БДН часто вызывает диагностические сложности. По данным A. Hübers и соавт., неправильный диагноз изначально устанавливается у 54,8 % пациентов. Чаще всего ошибочно диагностируют моторную мультифокальную нейропатию (26,0 %), синдром карпального канала (17,0 %), спинальную мышечную атрофию (17,0 %) и грыжу диска на шейном уровне (17,0 %) [29].

У большинства пациентов в среднем через 20 мес после дебюта наблюдается генерализация симптоматики с вовлечением пояснично-крестцового и бульбарного уровней, при этом нередко появляются признаки поражения верхнего мотонейрона, обычно более выраженные в ногах [18]. Признаки поражения моторной коры могут быть также выявлены уже в дебюте при проведении транскраниальной магнитной стимуляции [32]. Медиана выживаемости составляет 66 мес (при классическом БАС – 27–31 мес) [30].

Более редкой формой является *синдром «свисающих ног»* (ССН), характеризующийся преимущественным развитием вялого нижнего дистального парапареза. Синонимы названия – перонеальная форма, псевдополиневритическая форма, болезнь Marie–Patrikios [18]. Генерализация процесса происходит более чем через год после появления первых симптомов, прогноз также несколько лучше (медиана выживаемости 67 мес), чем при классическом БАС [30].

В 2009 г. L.C. Wijesekera и соавт. опубликовали результаты эпидемиологического исследования 1188 случаев БАС. Частота встречаемости ПМА, ССР и ССН в общей когорте пациентов составила 4,3; 11,4 и 6,3 % соответственно. Среднее время от дебюта до поражения второго уровня цереброспинальной оси составило 34,3 мес для ССР и 37,9 мес для ССН (ПМА – 14 мес,

бульбарная форма БАС – 9,8 мес, спинальная форма – 12,3 мес). Для пациентов с ССР, ССН и ПМА была выявлена значительная задержка в установлении правильного диагноза (24,8; 27,4 и 19,8 мес соответственно по сравнению с 11,2–14,7 мес при классическом БАС) [30]. Использованные в этой работе критерии диагностики ССР и ССН представлены в табл. 1.

Формы с преимущественным поражением верхнего мотонейрона. ПБС характеризуется изолированным поражением только верхнего мотонейрона в течение как минимум 4 лет после начала болезни [33, 34]. Данному варианту в отечественной классификации соответствует высокая форма БАС. ПБС составляет 4–5 % всех случаев БДН; характерно незначительное преобладание мужчин (около 1,5:1). Клинически заболевание проявляется прогрессирующим спастическим тетрапарезом и псевдобульбарным параличом. В связи с относительной интактностью нижнего мотонейрона характерно отсутствие дыхательных нарушений, также крайне редко у пациентов отмечается снижение массы тела. У 50–70 % пациентов с ПБС имеются нарушения мочеиспускания, что указывает на более обширное поражение нисходящих кортикоспинальных путей. Через несколько лет от начала болезни у части пациентов появляются клинические и/или электромиографические признаки вовлечения нижнего мотонейрона [35]. Отдельно выделяют особый вариант ПБС – *синдром Миллса*, характеризующийся прогрессирующей спастической гемиплегией, начинающейся чаще всего с ног, с последующим распространением на ипсилатеральную руку при интактности лицевой и бульбарной мускулатуры [36].

Сегодня появляется все больше данных, свидетельствующих об искусственности выделения описанных выше вариантов, основывающихся только на фенотипических проявлениях. Большинство авторов предлагают рассматривать описанные варианты как один спектр (континуум) единой группы болезней и включать его в состав БАС [8, 9, 12, 37]. Доказательствами правомерности этого являются частое формирование (по мере прогрессирования поражения) клинической картины классического БАС с сочетанным поражением верхнего и нижнего мотонейронов, наличие у пациентов с ПМА, ПБС и ССР характерных для БАС внутриклеточных белковых включений (например, телец Буниной) при проведении аутопсии, а также выявление в большинстве случаев распространенного поражения моторной системы при использовании современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методов.

Таблица 1. *Определение синдрома «свисающих рук» и синдрома «свисающих ног» (адаптировано из [30])*
Table 1. *Diagnosis of "flail arm" syndrome and "flail leg" syndrome (adapted from [30])*

Характеристика Characteristics	Синдром «свисающих рук» "Flail arm" syndrome	Синдром «свисающих ног» "Flail leg" syndrome
Критерии включения Inclusion criteria	Синдром поражения нижнего мотонейрона с вовлечением рук. Прогрессирующая, преимущественно проксимальная слабость и гипотрофия мышц. Возможно наличие сухожильной гиперрефлексии на руках или патологического рефлекса Гофмана на определенном этапе развития болезни (но без повышения мышечного тонуса и клонусов) Syndrome of lower motor neuron damage with arm involvement. Progressive, primarily proximal muscle weakness and hypotrophy. Possible presence of tendon hyperreflexia or pathological Hoffman's reflex at a certain stage of disease progression (but without increased muscle tone and clonus)	Синдром поражения нижнего мотонейрона с вовлечением ног. Прогрессирующая дистальная слабость и гипотрофия мышц. Возможно наличие сухожильной гиперрефлексии на ногах или патологического рефлекса Бабинского на определенном этапе развития болезни (но без повышения мышечного тонуса и клонусов) Syndrome of lower motor neuron damage with leg involvement. Progressive distal muscle weakness and hypotrophy. Possible presence of tendon hyperreflexia in legs or pathological Babinski reflex at a certain stage of disease progression (but without increased muscle tone and clonus)
Критерии исключения Exclusion criteria	Функционально значимая слабость и гипотрофия в мышцах ног, бульбарной мускулатуре в течение 12 мес после начала заболевания. Повышение мышечного тонуса в руках. Дистальное распределение слабости и гипотрофий в руках без поражения проксимальной мускулатуры в дебюте Functionally significant weakness and hypotrophy in leg muscles, bulbar musculature during the first 12 months of the disease. Increased muscle tone in arms. Distal distribution of weakness and hypotrophies in arms without involvement of proximal musculature at disease onset	Функционально значимая слабость и гипотрофия в мышцах рук, бульбарной мускулатуре в течение 12 мес после начала заболевания. Повышение мышечного тонуса в ногах. Проксимальное распределение слабости и гипотрофий в ногах без поражения проксимальной мускулатуры в дебюте Functionally significant weakness and hypotrophy in arm muscles, bulbar musculature during the first 12 months of the disease. Increased muscle tone in legs. Proximal distribution of weakness and hypotrophies in legs without involvement of proximal musculature at disease onset

С другой стороны, для таких форм болезни, как ПМА, ПБС, ССР и ССН характерен более благоприятный прогноз, чем для классического БАС с одновременным поражением верхнего и нижнего мотонейронов. В случае объединения этих форм в одну диагностическую категорию это будет необходимо учитывать при проведении клинических исследований и при анализе выживаемости [9].

Возраст начала болезни. В подавляющем большинстве случаев БАС дебютирует в возрасте 40–60 лет. Вариант болезни с дебютом в возрасте до 25 лет обозначается как ювенильный БАС. Эпидемиология ювенильного БАС не изучена. Ювенильная форма БАС характеризуется вариабельным поражением верхнего и нижнего мотонейронов. Темп прогрессирования поражения может быть разным, однако в большинстве случаев наблюдается медленное прогрессирование, а иногда болезнь даже не влияет на естественную продолжительность жизни. В то же время описаны случаи с крайне быстрым прогрессированием и продолжительностью жизни <1 года [38].

Считается, что ювенильная форма БАС чаще, чем взрослая, обусловлена генетическими факторами и может наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу. Выделены несколько локусов, ассоциированных с развитием ювенильного БАС: ALS2 (ген *алсин*), ALS 4 (ген *SETX*, кодирующий белок сенатаксин), ALS5 (ген *спатаксин*). Случаи, связанные с этими мутациями, характеризуются своеобразным клиническим течением [12, 16]. Так, при мутациях гена *алсин* в большинстве случаев болезнь начинается в детском возрасте со слабости в мышцах конечностей и лицевой мускулатуре, медленным прогрессированием с последующей стабилизацией состояния [39]. Доминантные миссенс-мутации гена *сенатаксин* ассоциированы с развитием так называемой наследственной дистальной моторной нейронопатии с пирамидными знаками, для которой характерны раннее начало (в возрасте до 6 лет), медленное прогрессирование и отсутствие бульбарных нарушений (нонсенс-мутации этого гена в гомозиготном состоянии приводят к развитию атаксии с окуломоторной апраксией) [40]. Случаи, связанные с мутациями гена *спатаксин*, характеризуются началом на 1-м или 2-м десятилетии жизни, медленно прогрессирующим течением, преимущественным поражением мышц стоп и кистей, присоединением на поздних стадиях болезни пирамидного синдрома [12]. В последние годы описаны случаи развития злокачественного быстропрогрессирующего ювенильного БАС при мутациях в генах *SOD1* и *FUS* [41].

При дебюте БАС в возрасте до 40 лет очень редко (<10–15 %) встречается бульбарная форма, больше чем у половины пациентов преобладают признаки поражения верхнего мотонейрона с относительно доброкачественным течением. Позднее начало болезни (в возрасте 70–80 лет и старше), напротив, связано с высокой частотой (>50 %) бульбарной формы и плохим прогнозом [42].

Наследственная предрасположенность. Положительный семейный анамнез выявляется у 5–10 % пациентов с БАС. Наиболее частые причины семейного БАС – мутации в генах *C9orf72*, *FUS*, *SOD1* и *TARDBP*; примерно в 60–70 % случаев первичный молекулярный дефект идентифицировать не удается [16]. Отсутствие семейного анамнеза не исключает роль генетических факторов, поскольку у 5–11 % пациентов со спорадическим вариантом болезни также могут быть выявлены каузативные мутации в соответствующих генах. Кроме того, значительное фенотипическое разнообразие существенно затрудняет сбор семейного анамнеза, особенно если проводится оценка в отношении только случаев БДН или похожих нарушений у близких родственников [9, 28]. Наиболее частой генетической причиной развития спорадического БАС, как и семейного варианта болезни, считается мутация в гене *C9orf72*. В российской популяции самыми частыми являются мутации в генах *SOD1* и *C9orf72* [43]. Для генетически обусловленных вариантов БАС характерна выраженная фенотипическая гетерогенность как при сравнении случаев, вызванных мутациями в разных генах, так и часто при различных мутациях одного гена. В части случаев семейных форм БАС также выявляется значительная внутрисемейная вариабельность возраста начала и клинических проявлений болезни [12, 16]. В табл. 2 приведены самые распространенные генетические варианты семейного и спорадического БАС.

Темп прогрессирования. Индивидуальное течение болезни может быть крайне вариабельным и трудно прогнозируемым, несмотря на разработку в последние годы ряда относительно точных предиктивных моделей [44]. После постановки диагноза >1 года живут 76 % пациентов, >5 лет – 24 %, >10 лет – 11 % [45]. Выявлены несколько мутаций, ассоциированных с медленным (например, Asp90Ala в гене *СОД1*) или, напротив, быстрым (Ala4Val в гене *СОД1*) прогрессированием болезни [16]. Значительная гетерогенность естественного течения заболевания существенно затрудняет проведение клинических исследований при БАС. Кроме того, прогрессирование патологического процесса, как правило, носит нелинейный характер, что затрудняет планирование и организацию паллиативной помощи.

Наличие немоторных проявлений. В последние десятилетия классические представления о БАС как болезни с изолированным поражением только моторной системы подверглись существенному пересмотру. До 10–15 % пациентов с БАС имеют когнитивные нарушения, соответствующие диагностическим критериям лобно-височной деменции (ЛВД), а в значительном числе случаев выявляются более мягкие

Таблица 2. *Характеристика наиболее распространенных генетических форм бокового амиотрофического склероза (адаптировано из [12, 16])*
Table 2. *Characteristics of the most common genetic forms of amyotrophic lateral sclerosis (adapted from [12, 16])*

Ген Gene	Тип наследования Study type	Частота встречаемости, % от всех случаев Frequency, % of all cases		Особенности клинической картины Characteristics of the clinical picture
		семейная форма familial form	спорадическая форма sporadic form	
C9orf72	АД AD	40	7	Высокая (до 40 %) частота бульбарной формы, частое наличие ЛВД или когнитивных нарушений, часто – быстрое прогрессирование; в некоторых случаях – ЛВД, когнитивные нарушения (включая амнестический тип) и другие нарушения с минимальными признаками поражения мотонейронов или без них High (up to 40 %) rate of the bulbar form, frequent FTD or cognitive impairment, frequently rapid progression; in some cases, FTD, cognitive impairment (including amnestic type) and other impairments with minimal or absent symptoms of motor neuron involvement
SOD1	АД и АР AD and AR	12	1–2	Выраженный клинический полиморфизм, включая как быстропрогрессирующие (мутация Ala4Val), так и относительно доброкачественные формы (мутация Asp90Ala); вариабельное сочетание признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов; когнитивные нарушения не характерны; крайне низкая частота встречаемости бульбарной формы Pronounced clinical polymorphisms including rapidly progressing (Ala4Val mutation) as well as comparatively benign forms (Asp90Ala mutation); variable combinations of symptoms of lower and upper motor neuron damage; cognitive impairment is rare; bulbar form is very rare
FUS	АД и АР AD and AR	4	1	Часто – преобладание признаков поражения нижнего мотонейрона, в ряде случаев – сочетание с ЛВД; частая причина ювенильного быстропрогрессирующего бокового амиотрофического склероза с дебютом в возрасте 17–22 лет Frequently, predominance of symptoms of lower motor neuron involvement; in some cases, combination with FTD; frequent cause of rapidly progressing juvenile amyotrophic lateral sclerosis with disease onset at 17–22 years of age
TARDBP	АД AD	4	4	Высокая (до 60 %) частота форм с преимущественным поражением верхнего мотонейрона, возможно развитие ЛВД High (up to 60 %) rate of forms with primary involvement of the upper motor neuron, FTD is possible
VCP	АД AD	1	1	Возможно сочетание с ЛВД; в ряде случаев – сочетание с миозитом с включениями и болезнью Педжета; случаи с быстропрогрессирующим течением Possible combination with FTD; in some cases combination with inclusion body myositis and Paget's disease; cases with rapid progression
UBQLN2	ХН XI	<1	<1	Частое сочетание с ЛВД, которая может предшествовать появлению признаков поражения мотонейронов; поражение верхнего мотонейрона обычно предшествует поражению нижнего мотонейрона Frequently, combination with FTD which can precede manifestations of motor neuron involvement; involvement of the upper motor neuron usually precedes involvement of the lower motor neuron

Примечание. *АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный; ХН – Х-сцепленное наследование; ЛВД – лобно-височная деменция.*
Note. *AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive; XI – X-linked inheritance; FTD – frontotemporal dementia.*

когнитивные или поведенческие нарушения [46]. Более чем у половины пациентов с БАС обнаруживаются апатия и/или депрессия, которые могут отражать дисфункцию лобных долей [47]. Значительный прогресс в изучении связи БАС с ЛВД был сделан после открытия генов *TARDBP* и *C9orf72*, мутации в которых могут приводить к развитию как БАС, так и ЛВД. Экспансия гексануклеотидной последовательности GGGGCC в гене *C9orf72* обусловливает до половины семейных случаев БАС и около трети семейных случаев ЛВД. Сегодня БАС и ЛВД рассматривают как единый спектр состояния (континуума), в котором «изолированный БАС» и «изолированная ЛВД» занимают крайние положения и между которыми расположено множество переходных, «промежуточных» форм (например, БАС с недементными когнитивными нарушениями

или ЛВД с моторными нарушениями, не соответствующими критериям диагностики БАС) [9].

У части пациентов с БАС отмечаются признаки нечувствительного к леводопе мягкого синдрома паркинсонизма (с преобладанием постуральной неустойчивости и падениями назад) [48]. Гораздо реже выявляется сочетание БАС с болезнью Паркинсона, отвечающей на терапию леводопой. Нельзя исключить, что в этих случаях речь идет о случайном сочетании 2 нейродегенеративных болезней [49]. В литературе описаны случаи БАС с развитием хореи или гемибаллизма на поздних стадиях болезни [50], а также случаи сочетания БАС с генетически подтвержденной болезнью Гентингтона [51]. Развитие БАС на поздних стадиях иногда наблюдается также при аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксиях. «Промежуточная» экспансия (28–33 повтора) тринуклеотида CAG в гене *ATXN2* ассоциирована с развитием БАС и других нейродегенеративных болезней («полная» экспансия приводит к развитию спиноцеребеллярной атаксии 2-го типа). Описаны также случаи БАС с надъядерными нарушениями взора и вегетативными нарушениями [9].

Субъективные сенсорные нарушения наблюдаются примерно у половины пациентов с БАС, однако объективные (как правило мягкие) признаки поражения сенсорных волокон при электромиографии обнаруживаются не более чем у 10 % пациентов [52].

Анализ существующих сегодня классификаций бокового амиотрофического склероза

В отечественной литературе выделяют 6 форм БАС: шейно-грудную, пояснично-крестцовую, бульбарную, шейную, высокую и первично-генерализованную [10, 11]. В англоязычной литературе принято отдельно выделять собственно БАС с подразделением на спинальную (соответствует шейно-грудной и пояснично-крестцовой формам в отечественной классификации) и бульбарную формы и форму с респираторным началом (соответствует шейной форме). Отдельно в рамках БДН в англоязычной литературе и МКБ-10 рассматриваются ПБС (соответствует высокой форме БАС) и ПМА. Аналога последнему варианту в отечественной классификации нет; соответствующие случаи рассматриваются в рамках шейно-грудной и пояснично-крестцовой форм БАС как случаи с преобладанием сегментарно-ядерного поражения. В рамках БДН также часто рассматриваются спинальные мышечные атрофии и другие моногенные формы поражения мотонейронов [12]. При формулировке диагноза важно учитывать, что в МКБ-10 БАС, ПБС и ПМА кодируются в одной рубрике G 12.2 «Болезнь двигательного нейрона». Спинальные мышечные атрофии кодируются в рубриках G 12.0, G 12.1, G 12.8 и G 12.9 [7].

Такие формы, как ССР и ССН, рассматриваются в англоязычной литературе как отдельные неклассифицируемые категории; в отечественной классификации им в неполной степени соответствуют шейно-грудная форма с первоначальной локализацией в проксимальных отделах и пояснично-крестцовая форма с первоначальной локализацией в дистальных отделах соответственно (в обоих случаях отмечена минимальная выраженность или отсутствие пирамидной симптоматики). Наконец, так называемой первично-генерализованной форме также неполностью соответствует быстропрогрессирующий тип течения, определяемый на основании быстрого присоединения симптоматики на 2-м уровне цереброспинальной оси и быстрого снижения суммарного балла по шкале ALSFRS-R (>1 балла в месяц или 10 баллов в год). Необходимо еще раз отметить, что в большинстве случаев соответствие между разными вариантами не является полным.

Этапы развития болезни. В отечественной классификации [10] предложено выделять 5 этапов развития БАС: продромальные симптомы, первые (локальные) симптомы, развернутая стадия (стадия генерализации), финальная стадия и этап продленной жизни. Выделение последнего этапа связано с возможностью длительного поддержания дыхательной функции с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с клинической картиной синдрома деэфферентации [20].

В современных диагностических критериях БАС используется такое понятие, как степень достоверности диагноза (El Escorial (1994), Airlie House (2000), Awaji-Shima (2008)) [22, 53, 54], которая определяется на основании числа пораженных уровней цереброспинальной оси с наличием признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов. Обязательными требованиями во всех редакциях критериев являются исключение других (БАС-подобных) болезней и выявление прогрессирующего распространения симптомов болезни в пределах одной или нескольких областей иннервации при динамическом наблюдении. Эти критерии позволяют поставить диагноз только при классическом БАС, в то время как ПМА, ПБС, ССР, ССН и другие фенотипические варианты остаются за рамками. Ряд авторов отмечают, что диагностические критерии не учитывают клинического разнообразия БАС [8, 28, 55].

В последние годы предложены несколько систем стадирования патологического процесса при БАС и определения прогрессирования болезни. Например, J.C. Roche и соавт. предложили следующую систему стадирования (King's clinical staging system) [56]:

- стадия 1 – начало болезни (поражение 1-го уровня);
- стадия 2А – постановка диагноза;
- стадия 2В – вовлечение 2-го уровня;
- стадия 3 – вовлечение 3-го уровня;
- стадия 4А – необходимость гастростомии;
- стадия 4В – необходимость проведения неинвазивной ИВЛ.

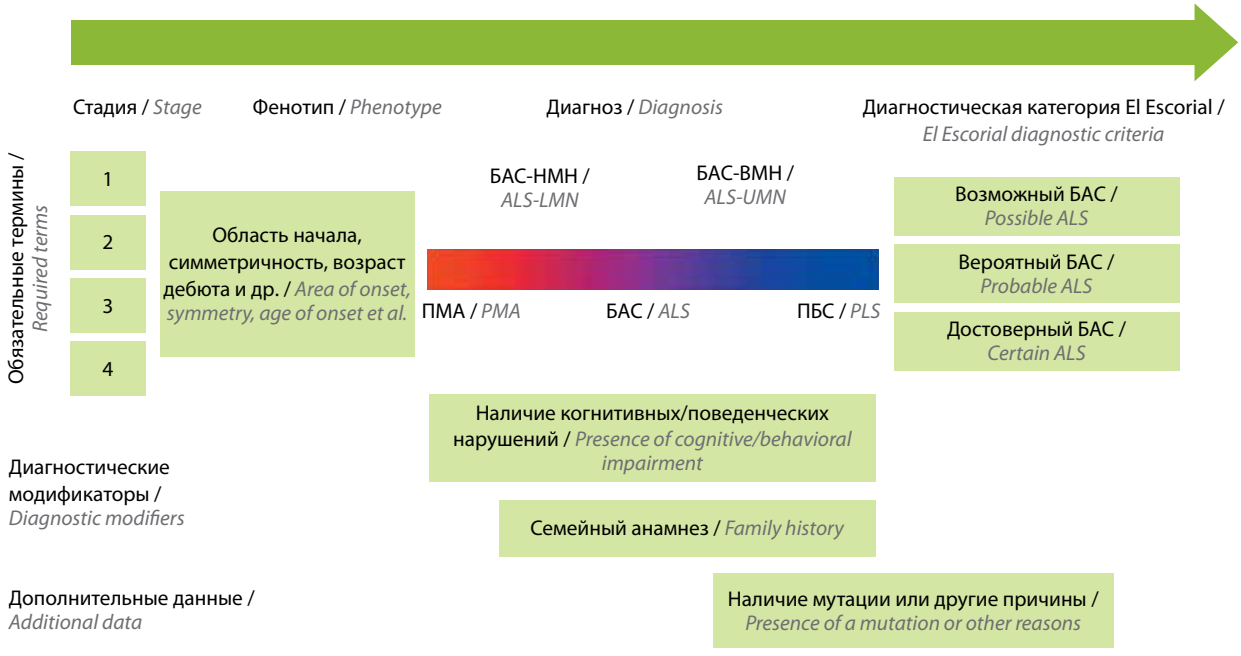
Несмотря на определенные сходства, данная система отличается от критериев El Escorial, поскольку для верификации вовлечения следующего уровня не требуется одновременного наличия признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов. Кроме того, пациент, например, с шейно-грудной формой БАС и дыхательными нарушениями, требующими неинвазивной ИВЛ, будет классифицирован как пациент со стадией 4B, в то время как по критериям El Escorial он может быть отнесен лишь в категорию «возможный БАС».

Таким образом, на сегодняшний день по-прежнему нет единой унифицированной системы классификации БАС. Разные авторы берут за основу построения классификаций различные признаки – первоначальную локализацию, степень вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов, особенности течения и др. Кроме того, одни и те же термины (БАС, ПМА, ПБС) используются и как диагностические категории, и как синдромальное описание (например, ПБП рассматривается как отдельная форма БДН, однако практически всегда является бульбарным дебютом БАС). Ситуация еще более усложняется при добавлении к клинической классификации данных молекулярно-генетического обследования. Например, пациенты с мутацией Ala4Val в гене *СОД1* рассматриваются как пациенты с БАС несмотря на отсутствие признаков поражения верхнего мотонейрона [9].

В 2016 г. A. Al-Chalabi и соавт. предложили новую классификационную систему БАС, учитывающую следующие признаки: стадия болезни, фенотипические особенности, диагноз (в зависимости от сочетания признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов и наличия когнитивных нарушений) и диагностическая категория в соответствии с критериями El Escorial [8]. В качестве дополнительных признаков также могут учитываться семейный анамнез и выявленные у пациента мутации, ассоциированные с развитием болезни (см. рисунок).

Среди важных преимуществ нового подхода можно отметить попытку объединить диагностическую категорию, содержащую чисто клиническое описание (БАС, ПМА, ПБС и др.), с другими признаками, а не рассматривать ее в качестве единственного основополагающего критерия постановки диагноза. Таким образом, различные фенотипические варианты представлены в качестве единого спектра возможных клинических проявлений разного по выраженности поражения верхнего и нижнего мотонейронов. Такой подход позволяет решить проблему, при которой одни и те же термины в разных ситуациях употребляются то как диагностические категории, то как клиническое описание.

Еще одно преимущество – включение в описание когнитивных/поведенческих нарушений, распространенность которых при БАС достаточно высока и которые значительно влияют на прогноз и тактику ведения пациента. По мнению авторов исследования, предложенная система может быть важным шагом на пути к созданию новой классификации БАС в эпоху



Классификационная система БАС (адаптировано из [8], с изменениями). БАС – боковой амиотрофический склероз; БАС-НМН – БАС с преимущественным поражением нижнего мотонейрона; БАС-ВМН – БАС с преимущественным поражением верхнего мотонейрона; ПМА – прогрессирующая мышечная атрофия; ПБС – первичный боковой склероз
ALS classification system (adapted from [8], with modifications). ALS stands for amyotrophic lateral sclerosis; ALS-LMN – ALS with primarily lower motor neuron involvement; ALS-UMN – ALS with primarily upper motor neuron involvement; PMA – progressive muscle atrophy; PLS – primary lateral sclerosis

драматического роста данных о молекулярно-генетических механизмах развития болезни и перехода к попыткам таргетной терапии [8].

Заключение

Клинический полиморфизм и клинико-патогенетическое перекрытие между отдельными формами являются характерными признаками БАС. Это отражается в разнообразии подходов к классификации и различиях во взглядах на нозологическую самостоятельность отдельных вариантов болезни.

Принятые сегодня формальные классификации, используемые в диагностических критериях El Escorial или МКБ-10, не удовлетворяют условию большинства задач, стоящих перед клиницистами и исследователями. В условиях отсутствия высокоспецифичных биомаркеров и полных данных о молекулярно-генетической структуре БАС попытки провести границы между отдельными вариантами или нозологическими формами и построить классификацию на основании одного признака априори обречены на неудачу.

Особенно очевидным это стало в последние годы, с учетом полученных данных о генетической гетерогенности БАС и фенотипическом разнообразии проявлений мутаций в каждом отдельном гене. Как показывает практика, большинство характеристик, положенных в основу существующих классификаций, имеют свою ценность. В этой ситуации целесообразно применение структурированной и детальной клинической классификации, учитывающей все признаки конкретного случая. Это позволит качественно провести дифференциальный диагноз, определить прогноз и тактику ведения пациента, а также является оптимальным для использования классификации в научных и клинических целях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bäumer D., Talbot K., Turner M.R. Advances in motor neurone disease. J R Soc Med 2014;107(1):14–21. DOI: 110.1177/0141076813511451. PMID: 24399773.
2. Couratier P., Corcia P., Lautrette G. et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. Rev Neurol(Paris) 2016;172(1):37–45. DOI: 110.1016/j.neurol.2015.11.002. PMID: 26727307.
3. Завалишин И.А., Переседова А.В. Этапы разработки проблемы БАС. В кн.: Боковой амиотрофический склероз. Под. ред. И.А. Завалишина. М.: Евразия+, 2007. С. 9–27. [Zavalishin I.A., Peresedova A.V. Stages of the ALS problem development. In: Amyotrophic lateral sclerosis. Ed. I.A. Zavalishin. Moscow: Evraziya+, 2007. Pp. 9–27. (In Russ.)].
4. Eisen A.A. Historical aspects of motor neuron diseases. Handb Clin Neurol 2007;82:1–11. DOI: 110.1016/S0072–9752(07)80004–2. PMID: 18808886.
5. Wechsler I.S., Brody S. The problem of primary lateral sclerosis. J Am Med Assoc 1946;130:1195–8. PMID: 21022534.
6. Brain W.R. Diseases of the nervous system. London: Oxford University Press, 1933.
7. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. С. 149–152. [Reference book on formulation of clinical diagnosis of nervous system diseases. Eds.: V.N. Shtok, O.S. Levin. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006. Pp. 149–152. (In Russ.)].
8. Al-Chalabi A., Hardiman O., Kiernan M.C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. Lancet Neurol 2016;15(11):1182–94. DOI: 110.1016/S1474–4422(16)30199–5. PMID: 27647646.
9. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol 2014;10(11):661–70. DOI: 110.1038/nrneurol.2014.184. PMID: 25311585.
10. Завалишин И.А., Стойда Н.И., Шитикова И.Е. Клиника, классификация, диагностика. В кн.: Боковой амиотрофический склероз. Под. ред. И.А. Завалишина. М.: Евразия+, 2007. С. 51–131. [Zavalishin I.A., Stoyda N.I., Shitikova I.E. Clinical picture, classification, diagnosis. In: Amyotrophic lateral sclerosis. Ed. I.A. Zavalishin. Moscow: Evraziya+, 2007. Pp. 51–131. (In Russ.)].
11. Хондкариан О.А., Бунина Т.Л., Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М.: Медицина, 1978. 264 с. [Khondkarian O.A., Bunina T.L., Zavalishin I.A. Amyotrophic lateral sclerosis. Moscow: Meditsina, 1978. 264 p. (In Russ.)].
12. Sabatelli M., Conte A., Zollino M. Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. Clin Genet 2013;83(5):408–16. DOI: 110.1111/cge.12117. PMID: 23379621.
13. Hu M.T., Ellis C.M., Al-Chalabi A. et al. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(6):950–1. PMID: 9854987.
14. Jawdat O., Statland J.M., Barohn R.J. et al. Amyotrophic lateral sclerosis regional variants(brachial amyotrophic diplegia, leg amyotrophic diplegia, and isolated bulbar amyotrophic lateral sclerosis). Neurol Clin 2015;33(4):775–85. DOI: 110.1016/j.ncl.2015.07.003. PMID: 26515621.
15. Su X.W., Broach J.R., Connor J.R. et al. Genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical practice and research. Muscle Nerve 2014;49(6):786–803. DOI: 110.1002/mus.24198. PMID: 24488689.

16. Al-Chalabi A., van den Berg L.H., Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. Nat Rev Neurol 2017;13(2): 96–104. DOI: 110.1038/nrneurol.2016.182. PMID: 27982040.
17. Turner M.R., Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(6):667–73. DOI: 110.1136/jnnp-2014-308946. PMID: 25644224.
18. Chiò A., Calvo A., Moglia C. et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82(7):740–6. DOI: 110.1136/jnnp.2010.235952. PMID: 21402743.
19. Ravits J.M., La Spada A.R. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. Neurology 2009;73:805–11. DOI: 110.1212/WNL.0b013e3181b6bbbd. PMID: 19738176.
20. Попова Л.М. Амиотрофический боковой склероз в условиях продленной жизни. М.: Медицина, 1998. 144 с. [Popova L.M. Amyotrophic lateral sclerosis and prolonged life. Moscow: Meditsina, 1998. 144 p. (In Russ.)].
21. Shoesmith C.L., Findlater K., Rowe A., Strong M.J. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(6):629–31. DOI: 110.1136/jnnp.2006.103564. PMID: 17088331.
22. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1(5):293–9. PMID: 11464847.
23. Ince P.G., Evans J., Knopp M. et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. Neurology 2003;60(8):1252–8. PMID: 12707426.
24. Floyd A.G., Yu Q.P., Piboolnurak P. Transcranial magnetic stimulation in ALS: utility of central motor conduction tests. Neurology 2009;72(6):498–504. DOI: 110.1212/01.wnl.0000341933.97883.a4. PMID: 19204259.
25. Kim W.K., Liu X., Sandner J. et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. Neurology 2009;73(20):1686–92. DOI: 110.1212/WNL.0b013e3181c1dea3. PMID: 19917992.
26. Бакулин И.С., Червяков А.В., Захарова М.Н. и др. Возможности навигационной транскраниальной магнитной стимуляции в сложных диагностических случаях вовлечения верхнего мотонейрона: клиническое наблюдение. Нервно-мышечные болезни 2015;(2):32–7. [Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Zakharova M.N. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation possibilities in difficult diagnostic cases upper motor neuron lesions – case report. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2015;(2):32–7. (In Russ.)]. DOI: 110.17 650/2222-8721-2015-5-2-32-37.
27. Visser J., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. Arch Neurol 2007;64(4):522–8. DOI: 110.1001/archneur.64.4.522. PMID: 17420313.
28. Agosta F., Al-Chalabi A., Filippi M. et al. The El Escorial criteria: strengths and weaknesses. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2015; 16(1–2):1–7. DOI: 110.3109/21678421.2014.964258. PMID: 25482030.
29. Hübers A., Hildebrandt V., Petri S. et al. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. J Neurol 2016;263(2):390–5. DOI: 110.1007/s00415-015-7993-z. PMID: 26705123.
30. Wijesekera L.C., Mathers S., Talman P. et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. Neurology 2009;72(12):1087–94. DOI: 110.1212/01.wnl.0000345041.83406. a2. PMID: 19307543.
31. Gamez J., Cervera C., Codina A. Flail arm syndrome of Vulpian – Bernhart's form of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;67(2):258. PMID: 10475767.
32. Vucic S., Kiernan M.C. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(8):849–52. DOI: 110.1136/jnnp.2006.105056. PMID: 17210625.
33. Singer M.A., Statland J.M., Wolfe G.I. et al. Primary lateral sclerosis. Muscle Nerve 2007;35(3):291–302. DOI: 110.1002/mus.20728. PMID: 17212349.
34. Swash M., Desai J., Misra V.P. What is primary lateral sclerosis? J Neurol Sci 1999;170(1):5–10. PMID: 10540029.
35. Gordon P.H., Cheng B., Katz I.B. et al. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. Neurology 2009;72(22):1948–52. DOI: 110.1212/WNL.0b013e3181a8269b. PMID: 19487653.
36. Gastaut J.L., Bartolomei F. Mills' syndrome: ascending(or descending) progressive hemiplegia: a hemiplegic form of primary lateral sclerosis? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57(10):1280–1. PMID: 7931406.
37. Statland J.M., Barohn R.J., McVey A. L. et al. Patterns of weakness, classification of motor neuron disease, and clinical diagnosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Clin 2015;33(4):735–48. DOI: 110.1016/j.ncl.2015.07.006. PMID: 26515618.
38. Orban P., Devon R.S., Hayden M.R., Leavitt B.R. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis. Handb Clin Neurol 2007;82:301–12. PMID: 18808900.
39. Flor-de-Lima F., Sampaio M., Nahavandi N. et al. Alsin related disorders: literature review and case study with novel mutations. Case Rep Genet 2014;2014:691515. DOI: 110.1155/2014/691515. PMID: 25302125.
40. Hirano M., Quinzii C.M., Mitsumoto H. et al. Senataxin mutations and amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2011;12(3):223–7. DOI: 110.3109/17482968.2010.545952. PMID: 21190393.
41. Zou Z.Y., Liu M.S., Li X.G., Cui L.Y. Mutations in SOD1 and FUS caused juvenile-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis with aggressive progression. Ann Transl Med 2015;3(15):221. DOI: 110.3978/j.issn.23055839.2015.09.04. PMID: 26488017.
42. Pupillo E., Messina P., Logroscino G. et al. Long-term survival of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. Ann Neurol 2014;75(2):287–97. DOI: 110.1002/ana.24096. PMID: 24382602.
43. Абрамычева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилюкова Ю.С. и др. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции. Нервно-мышечные болезни 2016;6(4):21–7. [Abramycheva N.Yu., Lysogorskaya E.V., Shpilyukova Yu.S. et al. Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in Russian population. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2016;6(4):21–7. (In Russ.)]. DOI: 110.17650/2222-8721-2016-6-4-21-27.
44. Knibb J.A., Keren N., Kulka A. et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87(12):1361–7. DOI: 110.1136/jnnp-2015-312908. PMID: 27378085.
45. Testa D., Lovati R., Ferrarini M. et al. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2004;5(4):208–12. PMID: 15799548.
46. Woolley S.C., Strong M.J. frontotemporal dysfunction and dementia in amyotrophic

lateral sclerosis. Neurol Clin 2015;33(4):787–805. DOI: 110.1016/j.ncl.2015.07.011. PMID: 26515622.
47. Achi E.Y., Rudnicki S.A. ALS and frontotemporal dysfunction: a review. Neurol Res Int 2012;2012:806306. DOI: 110.1155/2012/806306. PMID: 22919484.
48. Desai J., Swash M. Extrapyramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67(2):214–6. PMID: 10406993.
49. Manno C., Lipari A., Bono V. et al. Sporadic Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis complex(Brait–Fahn–Schwartz disease). J Neurol Sci 2013;326(1–2):104–6. DOI: 110.1016/j.jns.2013.01.009. PMID: 23380453.
50. Gamez J., Corbera-Bellalta M., Mila M. et al. Chorea-ballism associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. A clinical, genetic, and neuropathological study. Mov Disord 2008;23(3):434–8. DOI: 110.1002/mds.21856. PMID: 18072201.
51. Sadeghian H., O'Suilleabhain P.E., Battiste J. et al. Huntington chorea presenting with motor neuron disease. Arch Neurol 2011;68(5):650–2. DOI: 110.1001/archneurol.2011.76. PMID: 21555641.
52. Isaacs J.D., Dean A.F., Shaw C.E. et al. Amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuropathy: part of a multisystem disorder? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(7):750–3. DOI: 110.1136/jnnp.2006.098798. PMID: 17575021.
53. Brooks B.R. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. J Neurol Sci 1994;124:96–107. PMID: 7807156.
54. de Carvalho M., Dengler R., Eisen A. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol 2008;119(3):497–503. DOI: 110.1016/j.clinph.2007.09.143. PMID: 18164242.
55. Kraemer M., Buerger M., Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2010;112(2):103–5. DOI: 110.1016/j.clineuro.2009.10.014. PMID: 19931253.
56. Roche J.C., Rojas-Garcia R., Scott K.M. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2012;135(Part 3): 847–52. DOI: 110.1093/brain/awr351. PMID: 22271664.

Статья поступила: 26.03.2017. **Принята в печать:** 25.08.2017.
Article received: 26.03.2017. **Accepted for publication:** 25.08.2017.

Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности

С.Е. Хатькова[1, 2], М.А. Акулов[3], О.Р. Орлова[4], Д.Ю. Усачев[3], А.С. Орлова[4], Л.В. Крылова[5]

[1]ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Иваньковское шоссе, 3;
[2]ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;
[3]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;
[4]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
[5]ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; Россия, Республика Татарстан, 423802 Набережные Челны, ул. Набережная Тукая, 39

***Контакты:** Светлана Евгеньевна Хатькова hse15@mail.ru*

В статье освящены современные представления о спастичности нижней конечности, являющейся частым инвалидизирующим последствием инсульта. Описаны биомеханика ходьбы, цикл шага, основные патологические паттерны нижней конечности (приведение бедра, сгибание колена, разгибание колена, подошвенное сгибание стопы, эквиноварусная установка стопы, сгибание пальцев, разгибание большого пальца), а также мышцы, участвующие в их формировании. Кроме того, в статье подробно изложены патофизиологические принципы формирования спастичности нижней конечности. Особое внимание уделено процессу саркомерогенеза как важнейшему компоненту в создании потенциально возможных условий для адаптации мышечной ткани к новым условиям и восстановлению длины и силы мышцы.

В настоящее время в комплексном лечении спастичности используют препараты ботулинического токсина типа А (БТА). В статье представлены результаты исследований, проведенных в мире за последнее десятилетие, подтверждающие эффективность препарата Ботокс® (Onabotulinumtoxin A) в лечении спастичности. Приведены данные об эффективных дозировках препарата. Авторами сделан вывод о том, что использование БТА в комплексной реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности способствует повышению эффективности лечения за счет снижения мышечного тонуса и увеличения объема движений в суставах, вследствие чего БТА можно рассматривать как необходимое дополнение к стандартным программам реабилитации. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для определения вовлеченных мышц, доз препарата и реабилитационных схем.

***Ключевые слова:** нижняя конечность, спастичность, ботулинический токсин, инсульт, ходьба, паттерн спастичности*

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-21-35

Botulinum toxin treatment of lower extremity spasticity

S.E. Khat'kova[1, 2], M.A. Akulov[3], O.R. Orlova[4], D.Yu. Usachev[3], A.S. Orlova[4], L.V. Krylova[5]

[1]Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;
[2]A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center, FMBA of Russia; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;
[3]N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;
[4]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;
[5]Hospital for Was Veterans; 39 Naberezhnaya Tukaya St., Naberezhnye Chelny 423802, Republic of Tatarstan, Russia

The article reviews the current concept of lower extremity spasticity, which is a frequent disabling consequence of stroke. Gait biomechanics, step cycle and main pathologic patterns of lower extremity are described (hip adduction, knee flexion, knee extension, foot plantar flexion, equinovarus foot position, toes flexion, hallux extension), including muscles involved in the pathological process. Additionally the article contains detailed information on pathologic principles of lower extremity spasticity development. Special focus is given to sarcomeregenesis as an essential element of the development of potential conditions for muscle tissue adaptation to a new state and restoration of muscle length and strength.

At present Botulinum toxin A (BTA) is used in a complex spasticity management programs. The results of clinical studies performed in the last decade supporting the efficacy of Botox® (Onabotulinumtoxin A) in the treatment of spasticity are reviewed. Effective BTA doses are proposed. Authors came to the conclusion that BTA as a part of complex rehabilitation in patients with poststroke spasticity of lower extremity promotes treatment efficacy due to a decrease of muscle tone and increase of range of movements in the joints. BTA should be regarded as an essential part of standard rehabilitation programs. Further studies to define optimal muscles for intervention, BTA doses and rehabilitation schemes are still needed.

***Key words:** lower extremity, spasticity, botulinum toxin, stroke, gait, spasticity pattern*

Введение

Инсульт является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [1, 2]. Его последствия занимают 3-е место по инвалидизации лиц старше 65 лет [3]. Спастичность – один из наиболее инвалидизирующих симптомокомплексов, развивающихся после инсульта [4]. Распространенность постинсультной спастичности составляет от 4,0 до 42,6 % [5, 6]. Повышенный тонус мышц нижней конечности приводит к изменению походки, нарушению баланса и другим дезадаптирующим последствиям, негативно влияет на социально-бытовую активность, качество жизни и пациентов, и членов их семей.

Биомеханика ходьбы

Ходьба представляет собой сложный локомоторный акт, являющийся результатом комплексного взаимодействия мышц, суставов, скелета и др. Это сбалансированный процесс, представляющий собой волнообразное реципрокное движение в целях достижения с помощью движения тела желаемого направления и точки пространства за определенное время [7].

Цикл шага является функциональной единицей ходьбы, характеризующей время от начала контакта с поверхностью опорной ноги до следующего такого же контакта с поверхностью той же ногой. Акт ходьбы складывается из 2 основных фаз: опоры (двойной, когда обе ноги находятся в контакте с опорой и одиночной, когда одна нога является опорной и наступает начало периода переноса позади стоящей конечности) и переноса. Фаза опоры занимает 60 % времени шага, переноса – 40 % [8].

Фаза опоры состоит из следующих этапов: начальный контакт (IC), перенос массы тела (LR), середина опоры (MSt), завершение опоры (TSt), предперенос (PSw). Этапами фазы переноса являются: начало переноса (Isw), середина переноса (MSw), окончание переноса (TSw) [9, 10]. Подробное описание каждого этапа представлено в табл. 1.

Таблица 1. *Периоды цикла шага*

Table 1. *Phases of the gait cycle*

Этап Phase	Описание Description	Цель Objective
Начальный контакт (IC) Initial contact (IC)	Момент, когда пятка касается точки опоры Moment when the heel touches the ground	Нога в позиции начала переката через пятку Foot in the starting position for rolling through the heel
Перенос массы тела (LR) Loading response (LR)	Период, когда обе ноги контактируют с полом. Этап начинается сразу после контакта пятки опорной ноги с полом и продолжается до момента подъема другой ноги в фазу переноса: опорная нога принимает массу тела Period when both feet touch the ground. The phase starts immediately after the contact of the supporting leg with the ground and continues until the other leg is lifted for the swing phase: the supporting leg takes on the weight of the body	Амортизация (стопа, колено, бедро). Стабильность при переносе массы тела Amortization (foot, knee, hip). Stability during weight transfer
Ранняя/поздняя фаза середины шага (MSt) Mid stance (MSt)	Период между отрывом не опорной ноги от поверхности и перемещение центра тяжести через стопу сзади-наперед Period between the lifting of the non-supporting leg from the ground and transfer of the mass center through the foot back to front	Перенос массы тела через опорную ногу. Стабильность опорной ноги и туловища Transfer of the weight through the supporting leg. Stability of the supporting leg and the body
Завершение фазы опоры (TSt) Terminal stance (TSt)	Длится с момента отрыва пятки опорной ноги от поверхности до постановки пятки другой ноги на опору. Масса тела перемещается вперед, что придает скорость ходьбе Lasts from the moment of lifting the supporting leg's heel from the ground until the other heel touches the ground. The weight is transferred forward which contributes to the walking speed	Перемещение оси тела вперед за ось опорной ноги Transfer of the body axis forward past the supporting leg axis
Предперенос (PSw) Pre swing (PSw)	Начинается с контакта пятки неопорной ноги с поверхностью и заканчивается отрывом пальцев опорной ноги от поверхности Starts from the contact of the non-supporting leg heel with the ground and ends with the lifting of the supporting leg toes from the ground	Подготовительная: перенос массы тела на неопорную ногу, отрыв опорной ноги от поверхности Preparatory: transfer of the weight to the non-supporting leg, lifting of the supporting leg from the ground
Начало фазы переноса (ISw) Initial swing (ISw)	Составляет около 1/3 всей фазы переноса. Начинается в момент отрыва пальцев неопорной ноги от пола и заканчивается, когда переносимая стопа находится напротив опорной ноги Constitutes about 1/3 of the swing phase. Starts from the lifting of the non-supporting leg toes from the ground and ends when the transferred foot is opposite the supporting leg	Отрыв опорной ноги от поверхности и продвижение ее вперед Lifting of the supporting leg from the ground and its movement forward

В разные фазы ходьбы вовлекаются различные мышцы нижней конечности: пояснично-подвздошная, большая ягодичная, полуперепончатая, полусухожильная, передняя большеберцовая, малоберцовая, двуглавая мышца бедра, четырехглавая мышца бедра, мышцы-разгибатели стопы, трехглавая мышца голени (икроножная и камбаловидная), а также мышцы-сгибатели и разгибатели пальцев стопы и др. [9].

Вследствие аномально измененного (повышенного) мышечного тонуса в нижней конечности в зависимости от локализации повреждения верхнего мотонейрона возникают разные патологические паттерны: приведение бедра, сгибание или разгибание в тазобедренном или коленном суставе, эквиноварусная деформация стопы, сгибание пальцев стопы и др., в формировании которых принимают участие различные мышечные группы [11]. Так, эквиноварусная деформация стопы является чаще всего следствием гиперактивности икроножной, камбаловидной и/или задних большеберцовых мышц. В ряде случаев возможно вовлечение и других мышц, включая длинный сгибатель большого пальца и длинный сгибатель пальцев, что приводит дополнительно к сгибанию пальцев стопы. Повышение мышечного тонуса в четырехглавой мышце вызывает переразгибание в коленном суставе [12].

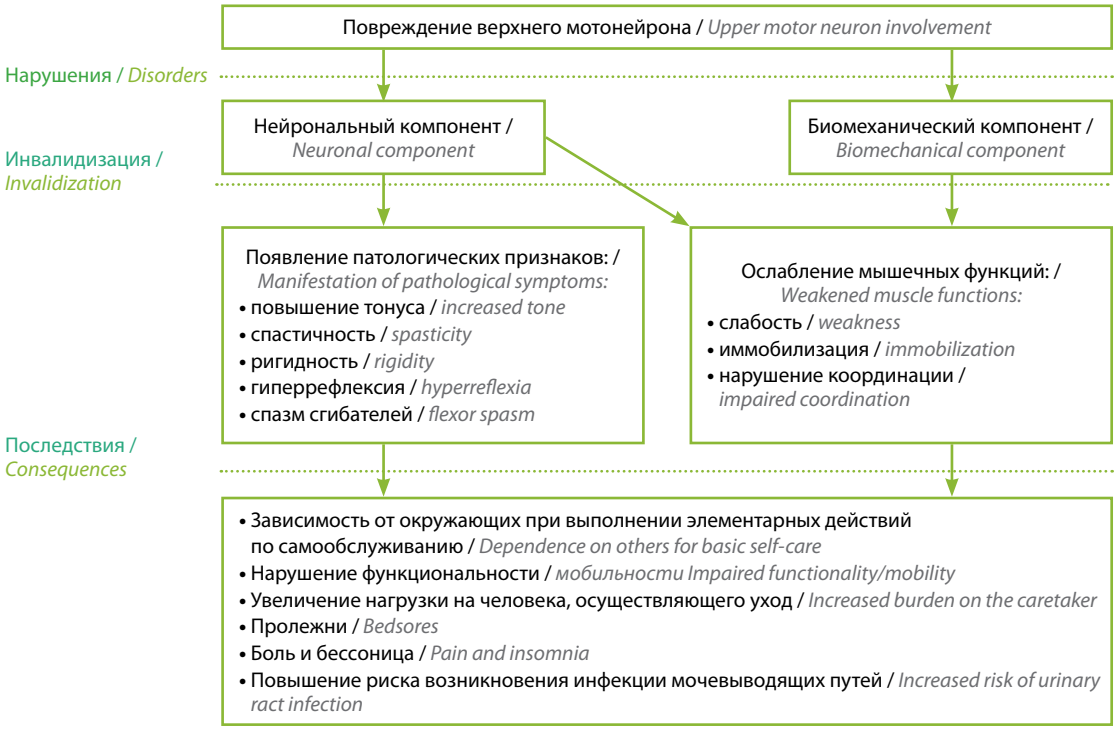
Сгибание в коленном суставе возникает вследствие гиперактивности в мышцах задней группы бедра (двуглавой, полуперепончатой и полусухожильной мышцах, икроножной мышце голени), а приведение бедра – вследствие повышения мышечного тонуса в большой приводящей, короткой приводящей и длинной приводящей мышцах бедра и др. В результате формируются различные варианты патологической походки. Компенсаторные механизмы при двигательном аномальном акте направлены на оптимизацию движений в возникших патологических условиях и включают:

- увеличение продолжительности локомоторного цикла за счет снижения темпа ходьбы;
- увеличение времени опорной и двухопорной фаз (периода опоры на стороне интактной конечности);
- возникновение «тройного укорочения» в паретичной конечности;
- формирование циркумдукции в тазобедренном суставе в процессе ходьбы (ходьба «косца»);
- «подволакивание» выпрямленной в колене ноги с элевацией таза и наклоном корпуса вперед [13].

Зачастую оценка вовлекаемых мышц в различные фазы ходьбы крайне трудна. Весьма информативным, а в ряде случаев и необходимым, является применение специальных диагностических приборов и устройств, позволяющих оценить вовлеченность тех или иных мышц в различные фазы ходьбы.

Патофизиология спастичности нижней конечности

Спастичность – один из симптомов повреждения верхнего мотонейрона (см. рисунок), возникающий после инсульта и определяемый как сенсомоторное расстройство, характеризуемое зависимым от скорости повышением тонического рефлекса растяжения (мышечного тонуса) [14]. Спастический парез, возникающий



Синдром верхнего мотонейрона (адаптировано из [15])
Upper motor neuron syndrome (adapted from [15])

чаще всего вследствие такого повреждения, имеет характерные клинические проявления и приводит к нарушению функций конечностей, включая способность к нормальному передвижению и выполнению повседневных действий [15].

Нижняя конечность крайне важна в функциональном отношении, поскольку ее нормальная функция необходима не только для нормальной ходьбы, но и в процессе трансферинга с кровати на стул, подъеме из положения сидя в положение стоя, а также в дальнейшем в поддержании баланса перед началом ходьбы и в других действиях. Патологические паттерны, возникающие в нижней конечности, как в изолированном виде, так и в сочетании с другими нарушениями могут служить препятствием во многих аспектах повседневной жизни. Избыточно повышенный мышечный тонус способствует также формированию вторичных изменений в суставах нижней конечности, образованию контрактур, появлению болевого синдрома, что еще больше нарушает ходьбу. Невозможность полноценно передвигаться ограничивает независимость в повседневной жизни, может быть причиной падений и переломов, что резко снижает качество жизни у данной категории пациентов [16] (табл. 2).

Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности

Лечение спастичности – сложная, мультидисциплинарная проблема, поэтому ей обычно занимаются несколько специалистов, объединенных в реабилитационные команды. Медикаметозное лечение спастичности пероральными препаратами (баклофен, тизанидин, мидокалм, дантролен, диазепам) показано при ее генерализованном варианте, в случае же возникновения фокального повышения мышечного тонуса эффективность использования пероральных миорелаксантов невысока [17]. В этой ситуации препаратом выбора является ботулинический токсин типа А (БТА), имеющий высокий уровень доказательности [18, 19]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали его безопасность и эффективность в лечении фокальной спастичности [20, 21]. Локальное введение БТА позволяет решить много актуальных задач у больных: снизить мышечный тонус, улучшить положение конечности, изменить ее функциональные

Таблица 2. *Неблагоприятные последствия спастичности (National guidelines, 2009)*
Table 2. *Negative concequences of spasticity (National guidelines, 2009)*

Составляющая Международной классификации функционирования Component of the International Classification of Functioning	**Проблема** Problem	**Последствие** Consequence
Нарушение Impairement	Мышечные спазмы. Muscle spasms. Нарушение позы и положения конечностей. Altered pose and limb position. Боль Pain	Боль. Pain. Сложность удержания позы. Difficulty in maintianing pose. Усталость. Fatigue. Контрактуры. Contractures. Пролежни. Bedsores. Стресс и снижение настроения. Stress and bad mood. Нарушения сна Disturbed sleep
Активность Activity	Изменение активной функции. Changes in the active function. Изменение пассивной функции Changes in the passive function	Снижение подвижности. Decreased mobility. Неспособность использовать конечности для выполнения повседневных задач. Inability to use limbs in day-to-day activities. Сложности в самообслуживании. Difficulties in selfcare. Повышение нагрузки на человека, осуществляющего уход Increased burden on the caretaker
Ограничение возможности участия Participation restrictions	Влияние чего-либо или всего из вышеперечисленного Effect of some or all of the above	Снижение самооценки. Decreased self-worth. Нарушение социальных взаимодействий. Disruption of social interactions. Влияние на семейные отношения Effect on familial releationships

возможности и уменьшить выраженность болевого синдрома [22–24].

Изменения в мышцах на фоне спастичности

Изменения в мышцах вследствие повышения мышечного тонуса в последние годы являются предметом особого научного интереса и активного изучения. Известно, что скелетные мышцы способны к адаптации изменяя свою длину для обеспечения регуляции мышечной силы [25]. Доказано, что при росте в длину в результате внешнего растяжения в мышце (за счет роста кости) последовательно увеличивается количество саркомеров [26]. Этот же базовый процесс лежит не только в основе постнатального роста мышц в длину [27], но и возникает в ответ на различные варианты растяжения, включая хроническую иммобилизацию [26, 27], хирургическое растяжение [28] и даже дистракционный остеогенез [29]. Пластичность же последовательно расположенного числа саркомеров позволяет восстановить способность к созданию мышечной силы уже через 2 нед после изменения длины мышцы [26, 27, 30].

Несмотря на то, что факт саркомерогенеза в мышцах взрослого организма является общепринятым, клеточные механизмы, лежащие в основе этого адаптационного процесса, изучены мало. Одна из гипотез предполагает, что клетки-сателлиты, например стволовые клетки скелетных мышц [31], принимают участие в создании дополнительных саркомеров в результате хронического изменения длины мышцы. Клетки-сателлиты являются незаменимым компонентом мышечного роста как в период постнатального развития, так и в процессе регенерации ткани после повреждения [32–34]. В частности, они служат источником новых миобластов в процессе роста и репарации мышечной ткани [35, 36].

Влияние ботулинического токсина типа А на механику мышечного сокращения

Местное введение БТА широко применяется для снижения повышенного мышечного тонуса вследствие блокирования рефлекса растяжения [37, 38], что также может снижать и мышечную силу [39, 40].

Влияние БТА на механику мышечного сокращения и изменения, наблюдаемые на фоне лечения, активно изучаются в последние годы. Так, в ряде работ показано, что моделирование по методу конечных элементов демонстрирует увеличение длины большинства саркомеров по сравнению с идентичными саркомерами до начала терапии БТА [41]. Возникновение этого эффекта связывают с взаимодействием мышечных волокон и внеклеточного матрикса [42]. Эффект удлинения саркомеров способствует повышению потенциала для создания активной мышечной силы в непарализованных частях мышцы и вызывает уменьшение диапазона длины, в котором мышца снижает свою силу в результате воздействия БТА, особенно сразу после повреждения. Таким образом показано, что влияние БТА на биомеханику мышцы не ограничивается одним лишь снижением мышечной силы.

Результаты недавно проведенных экспериментальных исследований на животных также продемонстрировали сходный эффект и показали увеличение мышечной силы [43, 44], что связывают с увеличением содержания коллагена во внеклеточном матриксе в течение нескольких дней после введения БТА [43, 45]. Эти данные показывают потенциальную возможность изменений свойств внеклеточного матрикса на фоне длительного действия БТА и также возможность адаптации мышечной ткани к новым условиям, создания условий для восстановления мышцы – ее длины и силы.

Результаты многочисленных исследований демонстрируют снижение степени выраженности спастичности верхней и нижней конечностей по модифицированной шкале Эшворта и улучшение функции конечности на фоне применения БТА [46]. В разных странах препараты БТА имеют различные показания к применению для лечения спастичности верхней и нижней конечностей, возникшей в результате инсульта или травмы [45, 46].

На сегодняшний день существующие на мировом рынке несколько препаратов БТА имеют различные зарегистрированные показания и дозы в России. В 2016 г. на территории нашей страны лидер мирового рынка, «золотой стандарт» в лечении многих заболеваний, препарат Ботокс® (Onabotulinumtoxin A) получил новое показание – «лечение спастичности нижней конечности» [47].

Цель настоящего обзора – анализ существующих на сегодняшний день исследований с оценкой результатов лечения пациентов со спастичностью нижней конечности вследствие инсульта с применением одного из препаратов БТА – Ботокс® (Onabotulinumtoxin A) – в период с 2010 по 2016 г. Основные работы по данному направлению приведены в табл. 3 [48–58].

Результаты клинических исследований по препарату Ботокс® (Onabotulinumtoxin A)

Первое масштабное клиническое исследование, продемонстрировавшее значимое снижение мышечного тонуса в нижней конечности при использовании БТА Ботокс® (Onabotulinumtoxin A), было проведено R. Kaji и соавт. Тонус мышц-сгибателей стопы оценивали исходно и через 12 нед после лечения по модифицированной шкале Эшворта. Также оценивали характер походки и скорость ходьбы. Первичной конечной точкой являлось изменение баллов по модифицированной шкале Эшворта относительно исходного уровня. Продемонстрировано значительное снижение мышечного тонуса у пациентов на фоне лечения БТА в дозе 300 ЕД по сравнению с группой плацебо

Таблица 3. *Основные исследования оценки эффективности препарата Ботокс® (Onabotulinumtoxin A) в лечении спастичности нижней конечности за период с 2010 по 2016 гг.*

Table 3. *Main studies of the effectiveness of the drug Botox® (Onabotulinumtoxin A) in treatment of lower limb spasticity conducted in 2010–2016*

Автор, источник Author, reference	**Год, страна** Year, country	**Дизайн исследования** Study design	**Число пациентов, *n* (заболевание)** Number of patients, *n* (disease)	**Группа** Group
1	2	3	4	5
R. Kaji [48]	2010, Япония 2010, Japan	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с параллельными группами Multicenter randomized double-blind parallel-group placebo-controlled study	120 (ОНМК) 120 (stroke)	БТА ($n = 58$) BTA ($n = 58$) Плацебо (раствор NaCl) ($n = 62$) Placebo (NaCl solution) ($n = 62$)
J. Borg [49]	2011, Германия, Швеция, Великобритания, Канада 2011, Germany, Sweden, United Kindom, Canada	Проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование стадии IIIb с открытым продолжением (IV фаза) Phase IIIb prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled study with open-label continuation (phase IV)	300 (ОНМК) 300 (stroke)	БТА ($n = 150$) BTA ($n = 150$) Плацебо (раствор NaCl) ($n = 150$) Placebo (NaCl solution) ($n = 150$)
J. Boudarham [50]	2013, Франция 2013, France	Открытое наблюдательное исследование Open-label observational study	14 (ОНМК) 14 (stroke)	–
M. Rousseaux [51]	2014, Франция 2014, France	Открытое наблюдательное исследование Open-label observational study	11 (ОНМК, ЧМТ) 11 (stroke, TBI)	–
U.M. Fietzek [52]	2014, Германия 2014 Germany	Одноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование Single center randomized double-blind placebo-controlled study	52 (ОНМК, ЧМТ, гипоксическая энцефалопатия) 52 (stroke, TBI, hypoxic encephalopathy)	*БТА ($n = 26$)* BTA ($n = 26$) Плацебо (раствор NaCl) ($n = 26$) Placebo (NaCl solution) ($n = 26$)
D. Cioncoloni [53]	2014, Италия 2014, Italy	Открытое наблюдательное исследование Open-label observational study	20 (ОНМК, рассеянный склероз) 20 (stroke, multiple sclerosis)	–

Таблица 3. *Основные исследования оценки эффективности препарата Ботокс® (Onabotulinumtoxin A) в лечении спастичности нижней конечности за период с 2010 по 2016 гг.*

Table 3. *Main studies of the effectiveness of the drug Botox® (Onabotulinumtoxin A) in treatment of lower limb spasticity conducted in 2010–2016*

Продолжительность исследования Study duration	**Дозировка БТА. Мышцы-мишени** BTA dose. Targeted muscles	**Вывод** Conclusion
6	7	8
12 нед 12 weeks	Суммарная доза 300 ЕД под ЭМГ-контролем инъекций. Total dose 300 U under EMG control of injections. Медиальная и латеральная головки икроножной мышцы, камбаловидная и задняя большеберцовая мышцы (3 точки) Medial and lateral gastrocnemius heads, soleus and posterior tibial muscle	БТА в дозе 300 ЕД эффективен и безопасен в лечении спастичности нижней конечности BTA at dose 300 U is effective in treatment of lower limb spasticity
52 нед 52 weeks	Доза БТА для каждого пациента определялась исследователем на основании его клинического опыта и общепринятой практики в зависимости от вовлеченных в процесс мышц и степени тяжести спастичности BTA dose was determined individually for each patient in accordance with the doctor's experience and standard practice depending on the muscles involved and severity of spasticity	Клиническая эффективность и рентабельность применения БТА в сочетании со стандартным лечением Clinical effectiveness and efficiency of BTA use in combination with standard treatment
4 нед 4 weeks	164 ± 50 ЕД под контролем ЭС. 164 ± 50 U under ES control. Прямая мышца бедра (3 точки: в области перехода проксимальной трети в среднюю треть, в середине мышцы и в области перехода средней трети в дистальную треть) Rectus femoris (3 points: where the proximal third changes into the middle third, at the middle of the muscle, and where the middle third changes into the distal third)	Изменение амплитуды и частоты пиков ЭМГ в мышце, в которую вводился БТА при отсутствии изменений в мышцах-синергистах и мышцах-антагонистах Changes in EMG peak intensity and frequency in the muscle in which BTA was injected without changes in synergistic and antagonistic muscles
21 нед 21 weeks	300–400 ЕД 300–400 U Подвздошная часть подвздошно-поясничной мышцы, прямая мышца бедра, задние мышцы бедра (двуглавая и др.), приводящие мышцы бедра, мышцы, отводящие бедро (передняя или задняя область средней ягодичной мышцы), а также икроножная и камбаловидная мышцы Iliac part of the iliopsoas muscle, rectus femoris, posterior tibial muscles (biceps muscle et al.), hip adductors and abductors (anterior and posterior areas of the mesogluteus), as well as gastrocnemius and soleus muscles	Умеренное улучшение разгибания бедра и колена (по модифицированной шкале Эшворта), изменение объема пассивных движений, улучшение положения конечности и улучшение пассивной функции, а также уменьшение болевого синдрома. Изменений активной функции нижней конечности не отмечено Moderate improvement of hip and knee extension (per the modified Ashworth scale), changes in the volume of passive movements, improved limb position and passive function as well as decreased pain syndrome. No changes in the active function of the lower limb were observed
36 нед 36 weeks	230 ЕД 230 U Медиальная головка икроножной мышцы, латеральная головка икроножной мышцы, камбаловидная и задняя большеберцовая мышцы Medial gastrocnemius head, lateral gastrocnemius head, soleus and posterior tibial muscle	Снижение мышечного тонуса при спастической эквиноварусной деформации стопы через 3 мес после очагового поражения головного мозга Decreased muscle tone in spastic equinus foot deformity 3 months after local brain damage
3 мес 3 months	200–400 ЕД 200–400 U Прямая мышца бедра, длинная приводящая, полуперепончатая мышцы, латеральная и медиальная головки икроножной мышцы и камбаловидная мышца Rectus femoris, long adductor, semimembranous muscle, lateral and medial gastrocnemius heads and soleus	Снижение тонуса в приводящих мышцах бедра, мышцах-сгибателях стопы, а также увеличение скорости ходьбы. Введение БТА пациентам с хронической спастичностью, в том числе в мышцы бедра, позволяет достичь значительного улучшения в ходьбе Decreased adductor, foot flexor tone as well as increased walking speed. Administration of BTA to patients with chronic spasticity, including injections into hip muscles, allows to achieve significant improvement of the gait

Окончание таблицы 3
End of table 3

Автор, источник Author, reference	Год, страна Year, country	Дизайн исследования Study design	Число пациентов, *n* (заболевание) Number of patients, *n* (disease)	Группа Group
1	2	3	4	5
Е.В. Костенко [54] E.V. Kostenko [54]	2014, Россия 2014, Russia	Открытое наблюдательное исследование Open-label observational study	31 (ОНМК) 31 (stroke)	–
X.D. Ding [55]	2015, Китай 2015, China	Проспективное рандомизированное контролируемое исследование Prospective randomized controlled study	103 (ОНМК) 103 (stroke)	Контрольная (массаж, физиотерапия, эрготерапия, бобат-терапия) (*n* = 33) Control (massage, physical therapy, ergotherapy, bobath therapy) (*n* = 33) Наблюдения (то же лечение, что и контрольная группа, а также инъекции БТА) (*n* = 35) Observation (same treatment as control and BTA injections) (*n* = 35) Активной терапии (в сочетании с лечением как у группы наблюдения проводилось ортезирование для фиксации лодыжки) (*n* = 35) Active therapy (same treatment as observation and orthotics for ankle fixation) (*n* = 35)
A. Baricich [56]	2015, Италия 2015, Italy	Ретроспективный анализ применения Retrospective analysis of use	31 (ОНМК) 31 (stroke)	–
W. Tao [57]	2015, Китай 2015, China	Одноцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое пилотное исследование II фазы Phase II single center double-blind placebo-controlled pilot study	23 (подострая стадия ОНМК) 23 (subacute stroke stage)	БТА (*n* = 11) BTA (*n* = 11) Плацебо (раствор NaCl) (*n* = 12) Placebo (NaCl solution) (*n* = 12)
T. Hara [58]	2016, Япония 2016, Japan	Ретроспективный анализ применения Retrospective analysis of use	68 (ОНМК) 68 (stroke)	–

Примечание. *БТА – ботулинический токсин типа А; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЭМГ – электромиография; ЭС – электростимуляция; ЧМТ – черепно-мозговая травма; УЗ – ультразвуковой.*

Окончание таблицы 3
End of table 3

Продолжительность исследования Study duration	Дозировка БТА. Мышцы-мишени BTA dose. Targeted muscles	Вывод Conclusion
6	7	8
16 нед 16 weeks	400 ЕД 400 U Икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая мышцы, длинный сгибатель большого пальца стопы, длинный сгибатель пальцев, большая приводящая и длинная приводящая мышцы бедра Gastrocnemius, soleus, posterior tibial muscle, flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, hip adductor magnus and adductor longus muscle	Снижение мышечного тонуса, дискомфорта в голени и стопе, возможность самостоятельного передвижения больного, увеличение скорости ходьбы Decreased muscle tone, discomfort in calf and foot; patients were able to move by themselves, increased walking speed
6 мес 6 months	Под УЗ-контролем проводили инъекции БТА в мышцу-мишень, в которой спазмы были наиболее выраженными (на основе индивидуальной оценки). Under US control, BTA was injected into the targeted muscle with the strongest spasms (based on individual evaluation). В зависимости от толщины мышцы выполняли послойные инъекции. Depending on the muscle thickness, layered injections were performed. Выбор места инъекции и дозы были индивидуальными Injection site and dose were individual	Уменьшение выраженности мышечных спазмов, улучшение подвижности, что позволило улучшить равновесие и повседневную деятельность Decreased strength of muscle spasms, improved mobility which lead to improved balance and ability to perform day-to-day tasks
3 мес 3 months	404,4 ± 112,4 ЕД под УЗ-контролем. 404.4 ± 112.4 U under US control. Медиальная и латеральная головки икроножной мышцы, камбаловидная мышца, длинный сгибатель большого пальца стопы, передняя и задняя большеберцовые мышцы, длинный разгибатель большого пальца стопы Medial and lateral gastrocnemius heads, soleus, flexor hallucis longus, anterior and posterior tibial muscles, extensor hallucis longus	Значительное уменьшение мышечного тонуса и функциональное улучшение (по шкале оценки степени инвалидизации) Significant decrease in muscle tone and functional improvement (per the Disability Status Scale)
8 нед 8 weeks	200 ЕД под контролем ЭС. 200 U under ES control. Икроножная мышца (медиальная и латеральная головки – 100 ЕД, камбаловидная мышца – 50 ЕД, задняя большеберцовая мышца – 50 ЕД) Gastrocnemius (medial and lateral geads – 100 U, soleus – 50 U, posterior tibial muscle – 50 U)	Раннее лечение низкими дозами БТА у пациентов в подострой стадии ОНМК позволяет снизить мышечный тонус, улучшить ходьбу и повседневную деятельность Early treatment with low BTA doses of patients at subacute stroke stage allows to decrease muscle tone, improve gait and day-to-day activity
3 мес 3 months	300 ЕД на 1 нижнюю конечность. 300 U for 1 lower limb. При введении БТА в заднюю большеберцовую мышцу использовался УЗ-контроль инъекций, при введении БТА в другие мышцы – метод анатомических ориентиров BTA injections into the posterior tibial muscle were performed under US control; injections in other muscles were performed using the method of anatomical landmarks	Статистически значимое улучшение по всем оцениваемым показателям (модифицированная шкала Эшворта, тест 10-минутной ходьбы, шкала Fugl–Meyer, тест «встал и иди» (“Timed Up & Go”, Functial research test) Statistically significant improvement of all evaluated characteristics (Modified Ashworth Scale, 10-meter walk test, Fugl–Meyer scale, Timed Up & Go test (functional research test)

Note. *BTA – botulinic toxin A; EMG – electromyography; ES – electric stimulation; TBI – traumatic brain injury; US – ultrasound.*

(−3,428; 95 % доверительный интервал −5,841... −1,016; $p = 0,006$; t-критерий). В группе БТА по сравнению с группой плацебо отмечалось более выраженное снижение мышечного тонуса по модифицированной шкале Эшворта относительно исходного уровня на 4, 6 и 8-й неделях лечения ($p < 0,001$), а также улучшение по шкале Общего клинического впечатления (CGI) по мнению исследователей ($p = 0,016–0,048$; тест Вилкоксона), на фоне отсутствия значимых изменений по мнению пациентов и врача-физиотерапевта. Скорость ходьбы и характер походки не продемонстрировали значимых различий, однако наблюдалась тенденция к улучшению в группе БТА. Частота возникновения связанных с лечением побочных эффектов в группах БТА и плацебо существенно не различалась [48].

Одно из самых крупных исследований проведено в Германии в 2011 г. J. Borg и соавт. В исследование вошли 300 взрослых пациентов более чем через 3 мес после перенесенного инсульта с фокальной спастичностью в нижней конечности. Больные были распределены на 2 группы. В 1-й группе пациенты получали инъекции БТА (Onabotulinumtoxin A) на фоне стандартной терапии (реабилитация, в том числе функциональная электростимуляция, сестринский уход, прием пероральных препаратов, иммобилизация и применение шин при необходимости, а также комплекс упражнений для самореабилитации). Во 2-й группе пациенты получали только стандартную терапию. Доза и количество точек введения препарата определяли индивидуально на основании степени выраженности спастичности и пареза. БТА вводили исходно и при необходимости через 12 нед, период наблюдения составил 52 нед. Анализировали достижение основных целевых показателей функционального восстановления по результатам оценки исследователей (по шкале GAS) через 10 нед после 2-й инъекции (22–34-я неделя) или через 24 нед при проведении только 1 инъекции. Также оценивали изменение качества жизни и достижение цели, улучшение активной (ходьба или подъем по лестнице) и пассивной (облегчение симптомов боли и спазмов, изменение положения конечности, элементы повседневной деятельности и др.) функций конечности. В результате исследования продемонстрированы безопасность и эффективность ботулинотерапии, необходимость ее использования у пациентов со спастичностью нижней конечности [49].

Результаты исследования M. Rousseaux и соавт. продемонстрировали, что инъекции БТА (Onabotulinumtoxin A) в мышцы-сгибатели бедра и колена снижают мышечный тонус и увеличивают объем пассивных движений, улучшают пассивную функцию конечности и повышают удовлетворенность пациента лечением. Причем у пациентов с высокой степенью спастичности, наличием боли, выраженными нарушениями повседневной активности, которые составляли большинство в данном исследовании, и затруднениями в ходьбе отмечалось более значимое улучшение [51].

U.M. Fietzek и соавт. оценивали эффект от применения БТА (Onabotulinumtoxin A) через 3 мес после тяжелого повреждения головного мозга у пациентов с эквиноварусной деформацией стопы и изменением тонуса в мышцах голени в течение 36 нед после инъекции. Введение БТА приводило к снижению мышечного тонуса по сравнению с инъекциями плацебо в слепой фазе исследования. В открытой же фазе исследования после введения БТА у пациентов, которым на 1-м этапе вводили плацебо, наблюдался меньший эффект от лечения БТА, в то время как пациенты, получившие 2-ю инъекцию препарата, продемонстрировали дальнейшее снижение мышечного тонуса по модифицированной шкале Эшворта, а длительность эффекта составила 12 нед [52].

В исследовании X.D. Ding с соавт. 103 пациента с постинсультной спастичностью нижней конечности были разделены на 3 группы: контрольную (стандартное лечение – физиотерапия, массаж и т. д.), наблюдения (инъекции БТА (Onabotulinumtoxin A) в дополнение к стандартному лечению) и активного наблюдения (в дополнение к лечению группы наблюдения использовался ортез для фиксации лодыжки). Инъекции БТА выполняли под ультразвуковым контролем. Через 1 мес после лечения отмечены значимые различия по шкале спастичности Clinic Spasticity Influx (CSI), шкале Fugl–Meyer и шкале функциональной независимости в группах наблюдения и активного наблюдения ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе различий не обнаружено ($p > 0,05$). Через 1, 3 и 6 мес лечения сумма баллов по шкале равновесия Берга была выше во всех 3 группах по сравнению с предыдущим лечением ($p < 0,05$). Кроме того, продемонстрированы значимые различия на 3-й и 6-й месяцы лечения по сравнению с 1-м месяцем ($p < 0,05$). Во всех группах обнаружены значимые различия при сравнении показателей на 3-й и 6-й месяцы лечения с наилучшим результатом в группе активного наблюдения ($p < 0,05$). Было сделано заключение о том, что инъекции БТА, проведенные под ультразвуковым контролем, в сочетании с ношением ортеза для фиксации лодыжки повышают эффективность лечения, уменьшают выраженность мышечных спазмов, способствуют улучшению подвижности, равновесия и повседневной деятельности у пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности [55].

Таким образом, результаты современных исследований демонстрируют эффективность препарата БТА (Onabotulinumtoxin A) в лечении спастичности нижней конечности в сочетании с различными методами реабилитации. Однако вопрос определения вовлеченных мышц и доз БТА остается до сих пор активно изучаемым.

Таблица 4. *Диапазон доз Onabotulinumtoxin A в мышцы нижней конечности [60]*

Table 4. *Onabotulinumtoxin A dose range for injections into lower limb muscles [60]*

Мышца Muscle	Рекомендованная доза, ЕД Recommended dose, U
Икроножная Gastrocnemius	110–220
Камбаловидная Soleus	45–110
Задняя большеберцовая Posterior tibial	45–110
Длинный сгибатель пальцев Flexor hallucis longus	30–65
Медиальная икроножная Medial gastrocnemius	45–110
Латеральная икроножная Lateral gastrocnemius	45–110
Большая приводящая Adductor magnus	50–80
Короткая приводящая Adductor brevis	25–40
Длинная приводящая Adductor longus	25–40

Так, по результатам метаанализа 70 исследований, оценивающих различные схемы введения БТА в мышцы верхней и нижней конечностей у 2163 взрослых пациентов со спастичностью, проведенного L. Nalysnyk и соавт. в 2013 г., было показано, что наиболее часто инъецируемыми мышцами являются икроножная (66,1 %), камбаловидная (54,7 %) и задняя большеберцовая (50,5 %) [59]. В табл. 4 представлен диапазон доз БТА для мышц нижней конечности по данным K. Dashtipour и соавт. [60].

В 2017 г. опубликовано консенсусное решение по применению БТА (Onabotulinumtoxin A) для лечения спастичности нижней конечности. Опрос экспертов был проведен по методу Дэлфи в несколько туров для выработки единого мнения специалистов [61]. Были выделены 7 основных клинических паттернов спастичности нижней конечности: 1) приведение бедра; 2) сгибание колена; 3) разгибание колена; 4) подошвенное сгибание стопы; 5) эквиноварусная установка стопы; 6) сгибание пальцев; 7) разгибание большого пальца.

Показаны наиболее распространенные комбинации паттернов спастичности нижней конечности: 1) эквиноварусная деформация стопы в сочетании со сгибанием пальцев; 2) разогнутое колено в сочетании с подошвенным сгибанием стопы; 3) подошвенное сгибание стопы и сгибание пальцев.

Согласно мнению экспертов выбраны наиболее часто инъецируемые мышцы-мишени для различных паттернов спастичности и определены рекомендуемые дозы БТА (Onabotulinumtoxin A) (табл. 5).

Таким образом, в ряде исследований последних лет показана эффективность БТА (Onabotulinumtoxin A) в лечении спастичности нижней конечности, уменьшении симптомов (боли, мышечных спазмов) и улучшении пассивной функции конечности (увеличения объема движений в суставах, облегчения проведения гигиенических процедур и одевания), однако улучшение активной функции конечности не всегда очевидно. Увеличение объема движений в суставах и облегчение ряда симптомов после введения БТА помогают в проведении реабилитации пациента, позволяют повысить эффективность лечения. Поскольку инъекции БТА являются лишь частью реабилитационного процесса, включающего проведение кинезиотерапии и комплекса других мероприятий, необходима разработка наиболее эффективных программ, которые позволят достичь оптимального функционального восстановления пациентов.

В последние годы проведены исследования, результаты которых показали эффективность инъекций БТА в сочетании с активным вовлечением непосредственно самих пациентов в реабилитационный процесс (самореабилитации) [62–63]. Необходимые для определенных групп мышц упражнения пациент самостоятельно проводит дома несколько раз в день, что в итоге улучшает восстановление утраченных функций. Например, упражнения на улучшение равновесия – шаги в сторону, стойка на одной ноге, ходьба, приставляя пятку одной ноги к носку другой, ходьба на носках и на пятках, пассивное растяжение мышц, в которые проводились инъекции, и др. [64]. Подобная программа самореабилитации предполагает ведение дневника тренировок, позволяет контролировать выполнение упражнений, мотивирует пациента и дает врачу возможность руководить реабилитационным процессом, когда пациент находится в домашних условиях.

Заключение

Инъекции БТА в мышцы нижней конечности являются эффективным средством для снижения в ней мышечного тонуса у пациентов после очагового поражения головного мозга при формировании патологических паттернов, затрудняющих процесс восстановления.

Они дают возможность облегчить реабилитацию, улучшить функциональное использование конечности и повысить результативность лечения у пациентов со спастичностью нижней конечности. В этом контексте инъекции БТА можно рассматривать как необходимое дополнение к стандартным программам реабилитации.

Таблица 5. *Основные мышцы-мишени и дозы Onabotulinumtoxin A при различных паттернах спастичности нижней конечности*
Table 5. *Main targeted muscles and Onabotulinumtoxin A doses in different lower limb spasticity patterns*

Мышца–мишень Targeted muscle	Средняя доза Onabotulinumtoxin A (диапазон), ЕД Onabotulinumtoxin A average dose (range), U	Рекомендуемая доза Onabotulinumtoxin A (диапазон), ЕД Onabotulinumtoxin A recommended dose (range), U
Приведение бедра *Hip adduction*		
Adductor magnus	100 (75–100)	200 (150–200)
Adductor longus	75 (75–80)	
Adductor brevis	25 (20–25)	
Согнутое колено *Flexed knee*		
Medial hamstrings	125	200 (100–200)
Lateral hamstrings	75	
Разогнутое колено *Extended knee*		
Rectus femoris	100 (80–125)	200 (125–200)
Vastus lateralis	50 (50–70)	
Vastus medialis	50	
Эквиноварусная установка стопы *Equine foot placement*		
Tibialis posterior	100	300 (250–300)
Gastrocnemius	125	
Soleus	75 (75–100)	
Подошвенное сгибание стопы *Plantar flexion*		
Gastrocnemius	125	200
Soleus	75	
Стриарный палец *Striatal toe*		
Extensor hallucis longus	50	50
Согнутые пальцы *Flexed toes*		
Flexor digitorum longus	50 (50–80)	125 (100–125)
Flexor digitorum brevis	25	
Flexor hallucis longus	50 (40–50)	

Однако существующие в настоящее время на территории России показания к применению препаратов БТА, в частности для Onabotulinumtoxin A, позволяют использовать его лишь для лечения фокальной спастичности голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт, в терапевтической дозе 300 ЕД, распределенной на 3 мышцы (табл. 6).

Для определения эффективности инъекций в другие мышцы нижней конечности и понимания оптимальных доз как для каждой мышцы, так и суммарных доз для однократного введения при формировании различных патологических паттернов необходимо проведение дальнейших крупномасштабных исследований. Имеющиеся в настоящее время результаты не позволяют пока сделать четких выводов.

Таблица 6. *Дозировки Onabotulinumtoxin A, одобренные для лечения фокальной спастичности в России*
Table 6. *Onabotulinumtoxin A doses approved for treatment of focal spasticity in Russia*

Мышца Muscle	Суммарная доза, ЕД Total dose, U	Число точек для инъекции Number of injection points
Икроножная: Gastrocnemius:		
медиальная головка medial head	75	3
латеральная головка lateral head	75	3
Камбаловидная Soleus	75	3
Задняя большеберцовая Posterior tibial	75	3

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клочихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;(6–1):63–9. [Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V. An analysis of epidemiological indices of stroke based on the data of a regional population register from 2009 to 2012. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;(6–1):63–9. (In Russ.)].
2. Behrouz R., Powers C.J. Epidemiology of classical risk factors in stroke patients in the Middle East. Eur J Neurol 2016;23(2):262–9. DOI: 110.1111/ene.12742. PMID: 26041584.
3. Zhong W., Geng N., Wang P. et al. Prevalence, causes and risk factors of hospital readmissions after acute stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci 2016;37(8):1195–202. DOI: 110.1007/s10072-016-2570-5. PMID: 27129874.
4. Румянцева С.А., Силина Е.В., Орлова А.С., Болевич С.Б. Оценка реабилитационного потенциала у коморбитных больных с инсультом. Вестник восстановительной медицины 2014;(3):91–2. [Rumyantseva S.A., Silina E.V., Orlova A.S., Bolevich S.B. Evaluation of rehabilitation potential in comorbid patients after stroke. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation 2014;(3):91–2. (In Russ.)]..
5. Зиновьева О.Е., Головачева В.А. Вопросы патогенеза и лечения постинсультной спастичности. Медицинский совет 2016;(8):63–7. [Zinov'eva O. E., Golovacheva V.A. Questions of pathogenesis and treatment of post-stroke spasticity. Meditsinskiy Sovet = Medical Council 2016;(8):63–7. (In Russ.)].
6. Wissel J., Verrier M., Simpson D.M. et al. Post-stroke spasticity: predictors of early development and considerations for therapeutic intervention. PM R 2015;7(1):60–7. DOI: 110.1016/j.pmrj.2014.08.946. PMID: 25171879.
7. Sburlea A.I., Montesano L., Minguez J. Advantages of EEG phase patterns for the detection of gait intention in healthy and stroke subjects. J Neural Eng 2017;14(3):036004. DOI: 110.1088/1741-2552/aa5f2f. PMID: 28291737.
8. Янсон Х.А. Биомеханика нижней конечности человека. Рига: Зинатне, 1975. 324 с. [Yanson Kh.A. Biomechanics of the human lower limb. Riga: Zinatne, 1975. 324 p. (In Russ.)].
9. Zajac F.E., Neptune R.R., Kautz S.A. Biomechanics and muscle coordination of human walking. Part I: introduction to concepts, power transfer, dynamics and simulations. Gait Posture 2002;16(3):215–32. PMID: 12443946.
10. Zajac F.E., Neptune R.R., Kautz S.A. Biomechanics and muscle coordination of human walking: part II: lessons from dynamical simulations and clinical implications. Gait Posture 2003;17(1):1–17. PMID: 12535721.
11. Хатькова С.Е. Анализ эффективности и безопасности лечения больных с постинсультной спастичностью нижней конечности с применением ботулотоксина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(5):73–9. [Khat'kova S.E. Analysis of efficacy and safety in patients with post-stroke spasticity of the lower limbs using botulinotoxin. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(5):73–9. (In Russ.)].
12. Caty G.D., Detrembleur C., Bleyenheuft C. et al. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients presenting with a stiff knee gait. Stroke 2008;39(10):2803–8. DOI: 110.1161/STROKEAHA.108.516153. PMID: 18635841.
13. Banky M., Ryan H.K., Clark R. et al. Do clinical tests of spasticity accurately reflect muscle function during walking: a systematic review. Brain Inj 2017;31(4):440–55. DOI: 110.1080/02699052.2016.1271455. PMID: 28267368.
14. Esquenazi A., Albanese A., Chancellor M.B. et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. Toxicon 2013;67:115–28. DOI: 110.1016/j.toxicon.2012.11.025. PMID: 23220492.
15. Bhimani R., Anderson L. Clinical understanding of spasticity: implications for practice. Rehabil Res Pract 2014;2014:279175. DOI: 110.1155/2014/279175. PMID: 25276432.
16. Esquenazi A. Falls and fractures in older post-stroke patients with spasticity: consequences and drug treatment considerations. Clin Geriatr 2004;12(8):27–35.
17. Montané E., Vallano A., Laporte J.R. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. Neurology 2004;63(8):1357–63. PMID: 15505149.
18. Хатькова С.Е., Орлова О.Р., Боцина А.Ю. и др. Основные принципы ведения пациентов с нарушением мышечного тонуса после очагового повреждения головного мозга. Consilium Medicum 2016;18(2–1):25–33. [Khat'kova S.E., Orlova O.R., Botsina A.Yu. et al. The basic principles of managing the patients with impaired tone after focal brain damage. Consilium Medicum 2016; 18(2–1):25–33. (In Russ.)].
19. Seo H.G., Paik N.J., Lee S.U. et al. Neuronox versus BOTOX in the treatment of post-stroke upper limb spasticity: a multicenter randomized controlled trial. PLoS One 2015;10(6):e0128633. DOI: 110.1371/journal.pone.0128633. PMID: 26030192.
20. Rosales R.L., Chua-Yap A.S. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. J Neural Transm (Vienna) 2008;115(4):617–23. DOI: 110.1007/s00702-007-0869-3. PMID: 18322637.
21. Teasell R., Foley N., Pereira S. et al. Evidence to practice: botulinum toxin in the treatment of spasticity post stroke. Top Stroke Rehabil 2012;19(2):115–21. DOI: 110.1310/tsr1902–115. PMID: 22436359.
22. Акулов М.А., Орлова О.Р., Хатькова С.Е. и др. Электромиографический контроль при проведении инъекций ботулотоксина типа А в мышцы верхней конечности при спастичности различной этиологии. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2015;79(6):38–45. [Akulov M.A., Orlova O.R., Khat'kova S.E. et al. Electromyographic control of botulinum toxin A injections in the upper extremities in patients with spasticity of various etiology. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2015;79(6):38–45. (In Russ.)].
23. Акулов М.А., Хатькова С.Е., Мокиенко О.А. и др. Эффективность ботулинотерапии в лечении спастичности верхней конечности у пациентов с черепно-мозговой травмой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(58):30–35. [Akulov M.A., Khat'kova S. E., Mokienko O.A. et al. The efficacy of botulinum toxin therapy in patients with upper limb spasticity due to traumatic brain injury. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(58):30–35. (In Russ.)].

24. Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. Фармакоэкономическое исследование применения препаратов ботулинического токсина при терапии постинсультной спастичности верхней конечности. Фармакоэкономика: теория и практика 2014;2(3):28–37. [Kulikov A.Yu., Ugrekhlidze D.T. Pharmacoeconomic study of botulinic toxin drugs use in therapy of post-stroke spasticity of the upper limb. Farmakoekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: Theory and Practice 2014;2(3):28–37. (In Russ.)].
25. Kinney M.C., Dayanidhi S., Dykstra P.B. et al. Reduced skeletal muscle satellite cell number alters muscle morphology after chronic stretch but allows limited serial sarcomere addition. Muscle Nerve 2017;55(3):384–92. DOI: 110.1002/mus.25227.
26. Williams P.E., Goldspink G. Longitudinal growth of striated muscle fibres. J Cell Science 1971;9(3):751–67. PMID: 5148015.
27. Williams P.E., Goldspink G. Changes in sarcomere length and physiological properties in immobilized muscle. J Anat 1978;127(Pt 3):459–68. PMID: 744744.
28. Takahashi M., Ward S.R., Marchuk L.L. et al. Asynchronous muscle and tendon adaptation after surgical tensioning procedures. J Bone Joint Surg Am 2010;92(3):664–74. DOI: 110.2106/JBJS.I.00694. PMID: 20194325.
29. Boakes J.L., Foran J., Ward S.R., Lieber R.L. Muscle adaptation by serial sarcomere addition 1 year after femoral lengthening. Clin Orthop Relat Res 2007;456:250–3. DOI: 110.1097/01.blo.0000246563.58091.af. PMID: 17065842.
30. Tardieu G., Thuilleux G., Tardieu C., de la Tour E.H. Long-term effects of surgical elongation of the tendo calcaneus in the normal cat. Dev Med Child Neurol 1979;21(1):83–94. PMID: 437387.
31. Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. J Biophys Biochem Cytol 1961;9:493–5. PMID: 13768451.
32. Kuang S., Rudnicki M.A. The emerging biology of satellite cells and their therapeutic potential. Trends Mol Med 2008;14(2):82–91. DOI: 110.1016/j.molmed2007.12.004. PMID: 18218339.
33. Lepper C., Conway S.J., Fan C.M. Adult satellite cells and embryonic muscle progenitors have distinct genetic requirements. Nature 2009;460(7255): 627–31. DOI: 110.1038/nature08209. PMID: 19554048.
34. Zammit P.S., Partridge T.A., Yablonka-Reuveni Z. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. J Histochem Cytochem 2006;54(11):1177–91. DOI: 110.1369/jhc. 6R6995.2006. PMID: 16899758.
35. Macconnachie H.F., Enesco M., Leblond C.P. The mode of increase in the number of skeletal muscle nuclei in the postnatal rat. Am J Anat 1964;114:245–53. DOI: 110.1002/aja.1001140205. PMID: 14131858.
36. Snow M.H. An autoradiographic study of satellite cell differentiation into regenerating myotubes following transplantation of muscles in young rats. Cell Tissue Res 1978;186(3):535–40. PMID: 627031.
37. Filippi G.M., Errico P., Santarelli R. et al. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. Acta Otolaryngol 1993;113(3):400–4. PMID: 8390772.
38. Giladi N. The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent(motor) and afferent pathways at the injected site. J Neurol Sci 1997; 152(2):132–5. PMID: 9415532.
39. Longino D., Frank C., Herzog W. Acute botulinum toxin-induced muscle weakness in the anterior cruciate ligament-deficient rabbit. J Orthop Res 2005;23(6):1404–10. DOI: 110.1016/j.orthr es.2005.02.014.1100230624. PMID: 15913943.
40. Yucesoy C.A. Epimuscular myofascial force transmission implies novel principles for muscular mechanics. Exerc Sport Sci Rev 2010;38(3):128–34. DOI: 110.1097/JES.0b013e3181e372ef. PMID: 20577061.
41. Turkoglu A.N., Huijing P.A., Yucesoy C.A. Mechanical principles of effects of botulinum toxin on muscle length-force characteristics: an assessment by finite element modeling. J Biomech 2014;47(7):1565–71. DOI: 110.1016/j.jbiomech.2014.03.017. PMID: 24704169.
42. Yucesoy C.A., Emre Arıkan Ö., Ateş F. BTX-A administration to the target muscle affects forces of all muscles within an intact compartment and epimuscular myofascial force transmission. J Biomech Eng 2012;134(11):111002. DOI: 110.1115/1.4007823. PMID: 23387784.
43. Ateş F., Yucesoy C.A. Effects of botulinum toxin type A on non-injected bi-articular muscle include a narrower length range of force exertion and increased passive force. Muscle Nerve 2014;49(6):866–78. DOI: 110.1002/mus.23993. PMID: 24122931.
44. Yucesoy C.A., Turkoğlu A.N., Umur S., Ateş F. Intact muscle compartment exposed to botulinum toxin type A shows compromised intermuscular mechanical interaction. Muscle Nerve 2015;51(1): 106–16. DOI: 110.1002/mus.24275. PMID: 24796973.
45. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P. et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009;41(1):13–25. DOI: 110.2340/16501977-0303. PMID: 19197564.
46. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E. et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. N Engl J Med 2002;347(6):395–400. DOI: 110.1056/NEJMoa011892. PMID: 12167681.
47. Ботокс. Инструкция к применению. Доступно по: http://www.botulin.ru/instruktsii_botoks/. [Botox: Instructions for use. Available at: http://www.botulin.ru/instruktsii_botoks/. (In Russ.)].
48. Kaji R., Osako Y., Suyama K. et al. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. Curr Med Res Opin 2010;26(8):1983–92. DOI: 110.1185/03007995.2010.497103. PMID: 20569068.
49. Borg J., Ward A.B., Wissel J. et al. Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. J Rehabil Med 2011;43(1):15–22. DOI: 110.2340/16501977-0663. PMID: 21174051.
50. Boudarham J., Hameau S., Pradon D. et al. Changes in electromyographic activity after botulinum toxin injection of the rectus femoris in patients with hemiparesis walking with a stiff-knee gait. J Electromyogr Kinesiol 2013;23(5):1036–43. DOI: 110.1016/j.jelekin.2013.07.002. PMID: 23928281.
51. Rousseaux M., Daveluy W., Kozlowski O., Allart E. Onabotulinumtoxin A injection for disabling lower limb flexion in hemiplegic patients. NeuroRehabilitation 2014;35(1):25–30.DOI: 110.3233/NRE-141093. PMID: 24990003.
52. Fietzek U.M., Kossmehl P., Schelosky L. et al. Early botulinum toxin treatment for spastic pes equinovarus – a randomized double-blind placebo-controlled study. Eur J Neurol 2014;21(8):1089–95. DOI: 110.1111/ene.12381. PMID: 24754350.
53. Cioncoloni D., Taddei S., Bielli S. et al. Meaningful improvement in walking performance after Botulinum neurotoxin A (BoNT-A) in chronic spastic patients. NeuroRehabilitation 2014;34(1):185–92. DOI: 110.3233/NRE-131021. PMID: 24284465.
54. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Постинсультная спастичность нижней конеч-

ности: комплексная реабилитация пациентов с применением ботулотоксина (Онаботулотоксин А). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(10):39–48. [Kostenko E.V., Petrova L.V. Post-stroke spasticity of the lower limb: A comprehensive rehabilitation of patients with the use of botulin toxin (onabotulinumtoxin A). Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(10):39–48. (In Russ.)].
55. Ding X.D., Zhang G.B., Chen H.X. et al. Color Doppler ultrasound-guided botulinum toxin type A injection combined with an ankle foot brace for treating lower limb spasticity after a stroke. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19(3):406–11. PMID: 25720711.
56. Baricich A., Grana E., Carda S. et al. High doses of Onabotulinumtoxin A in post-stroke spasticity: a retrospective analysis. J Neural Transm(Vienna) 2015;122(9):1283–7. DOI: 110.1007/s00702-015-1384-6. PMID: 25724294.
57. Tao W., Yan D., Li J.H., Shi Z.H. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. J Phys Ther Sci 2015;27(3):759–62. DOI: 110.1589/jpts.27.759. PMID: 25931725.
58. Hara T., Abo M., Hara H. et al. Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on upper and lower limb spasticity in post-stroke patients. Int J Neurosci 2016;27:1–10.
59. Nalysnyk L., Papapetropoulos S., Rotella P. et al. Onabotulinumtoxin A muscle injection patterns in adult spasticity: a systematic literature review. BMC Neurol 2013;13:118. DOI: 110.1186/1471-2377-13-118. PMID: 24011236.
60. Dashtipour K., Chen J.J., Walker H.W., Lee M.Y. Systematic literature review of Abobotulinumtoxin A in clinical trials for lower limb spasticity. Medicine (Baltimore) 2016;95(2):e2468. DOI: 110.1097/MD.0000000000002468. PMID: 26765447.
61. Esquenazi A., Alfaro A., Ayyoub Z. et al. Onabotulinuntoxin A for lower-limb spasticity: guidance from a delphi panel approach. PM R 2017; S1934–1482(16): 31113–3. DOI: 110.1016/j.pmrj.2017.02/014. PMID: 28286053.
62. Niama Natta D.D., Alagnide E., Kpadonou G.T. et al. Feasibility of a self-rehabilitation program for the upper limb for stroke patients in Benin. Ann Phys Rehabil Med 2015;58(6):322–5. DOI: 110.1016/j.rehab.2015.08.003. PMID: 26419296.
63. Roche N., Zory R., Sauthier A. et al. Effect of rehabilitation and botulinum toxin injection on gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study. J Rehabil Med 2015;47(1):31–7. DOI: 110.2340/16501977-1887. PMID: 25268656.
64. Gallagher S., Phadke C.P., Ismail F., Boulias C. Physical therapy for an adult with chronic stroke after botulinum toxin injection for spasticity: a case report. Physiother Can 2015;67(1):65–8. DOI: 110.3138/ptc.2013-73. PMID: 25931655.

Статья поступила: 03.08.2017. **Принята в печать:** 25.08.2017.
Article received: 03.08.2017. **Accepted for publication:** 25.08.2017.

Особенности диагностики и клинико-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии

Н.А. Семенова[1], Е.Л. Дадали[1], А.А. Шарков[2], И.А. Акимова[1]

[1]ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;
[2]Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: *Наталия Александровна Семенова Semenova@med-gen.ru*

Судороги различной этиологии являются одним из самых частых неврологических симптомов у детей первого года жизни. Результаты исследований последних лет показали, что в большинстве случаев судороги у младенцев имеют наследственную природу. В данном обзоре рассмотрены основные группы наследственных болезней и синдромов, в симптомокомплексе которых наблюдаются судороги, изложены основные особенности их клинических проявлений и способы диагностики. Правильная и своевременная диагностика наследственной патологии помогает определить характер течения болезни и эффективность использования разных противоэпилептических препаратов, а также значительно повысить эффективность медико-генетического консультирования отягощенных семей и осуществить профилактику возникновения повторных случаев заболевания.

Ключевые слова: *наследственная эпилепсия, болезни обмена веществ, ранняя эпилептическая энцефалопатия, хромосомный синдром, медико-генетическое консультирование*

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42

Clinical and genetic characteristics and diagnosis of hereditary variants of neonatal epilepsy

N.A. Semenova[1], E.L. Dadali[1], A.A. Sharkov[2], I.A. Akimova[1]
[1]Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;
[2]Yu.E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

One of the most common neurological symptoms in children of the first year of life is seizures, the etiology of which is manifold. Investigations in recent years have shown that a significant number of infantile seizures are hereditary in nature. The review identifies the main groups of hereditary diseases and syndromes, in whose symptom complex convulsions are observed, outlines the main features of their clinical manifestations and methods of diagnosis. Correct and timely diagnosis of hereditary pathology helps not only to determine the nature of the course of the disease and the effectiveness of the use of various antiepileptic drugs, but also to significantly improve the effectiveness of genetic counseling of burdened families and to prevent the occurrence of recurrent cases of disease.

Key words: *hereditary epilepsy, metabolic diseases, epileptic encephalopathy early infantile, chromosome syndrome, genetic counseling*

Введение

Судороги – один из самых частых неврологических симптомов у детей первого года жизни, этиология которых разнообразна [1, 2]. По данным C.M. Eltze и соавт., распространенность болезней, сопровождающихся судорогами в грудном возрасте, составляет 56–88 случаев на 100 тыс. новорожденных [3]. В последние годы в связи с совершенствованием молекулярных и биохимических методов диагностики показана значимая роль генетических факторов в возникновении болезней с судорожным синдромом в грудном возрасте [4].

В зависимости от особенностей этиопатогенеза выделяют следующие группы наследственных болезней и синдромов, в клинической картине которых наблюдаются судороги: 1) болезни нарушения обмена веществ; 2) ранние эпилептические энцефалопатии (РЭЭ); 3) моногенные врожденные пороки развития головного мозга; 4) моногенные синдромы, сопровождающиеся интеллектуальным дефицитом; 5) хромосомные аномалии (в том числе микроструктурные перестройки).

Установление этиологии наследственного заболевания или синдрома в большинстве случаев является сложной задачей, так как требует использования разных биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Однако обнаружение гена или хромосомной перестройки необходимо не только для

уточнения диагноза, определения характера течения заболевания и эффективности его терапевтической коррекции, но и для расчета риска рождения больного ребенка в отягощенной семье и планирования профилактических мероприятий.

Цель работы – рассмотрение клинико-генетических характеристик наиболее распространенных наследственных болезней и синдромов, манифестирующих на первом году жизни и сопровождающихся судорогами, а также разработка алгоритма их диагностики.

Клинико-генетические характеристики наследственных болезней обмена веществ, сопровождающихся судорожным синдромом

Наследственные болезни обмена (НБО) – обширный класс моногенных заболеваний, насчитывающий около 500 нозологических форм, суммарная распространенность которых составляет примерно 1:500 новорожденных [5, 6]. Большинство наследственных дефектов метаболизма дебютирует в детском возрасте и в 50 % случаев сопровождается поражением центральной нервной системы. Возникновение судорожного синдрома наблюдается в структуре симптомокомплексов более 200 нозологических форм, относящихся к разным классам НБО. Большинство болезней этой группы имеет аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный рецессивный и митохондриальный типы наследования. Таким образом, эффективность генетического консультирования семьи, имеющей больного ребенка, полностью зависит от установления точного диагноза с верифицированным генетическим дефектом. Диагностику необходимо провести в кратчайшие сроки, до появления необратимых повреждений головного мозга, что определяется разработкой в последние годы специфической терапии, полностью купирующей клинические симптомы для отдельных нозологических форм эпилепсий из группы НБО, манифестирующих в неонатальном периоде.

К ним относятся 4 генетических варианта гипомагниемии, пиридоксинзависимые судороги и недостаточность биотинидазы. К возникновению гипомагниемии приводят мутации в 4 генах, продукты которых осуществляют абсорбцию магния в кишечнике или реабсорбцию магния в почечных канальцах, к развитию пиридоксинзависимых судорог – мутация в гене *ALDH7A1*, кодирующем фермент семейства альдегидфосфат дегидрогеназ. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению пиперидин-6-карбомилата, инактивирующего пиридоксальфосфат. Внутривенное введение препаратов магния при наследственных гипомагниемиях или пиридоксальфосфата при пиридоксинзависимых судорогах полностью купирует симптомы и предотвращает их повторное возникновение. При отсутствии адекватного лечения формируется мышечная гипотония, возникают задержка темпов психомоторного развития и судорожный синдром. Эффективное лечение разработано и для наследственного дефицита биотинидазы – заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ферментная диагностика этого заболевания включена в программу неонатального скрининга во многих странах мира [7], однако в нашей стране не проводится. Дефицит биотинидазы чаще всего манифестирует в младенческом возрасте или у детей раннего возраста с прогрессирующим нарастанием неврологической симптоматики (атаксия, судороги, интеллектуальная недостаточность) и иными проявлениями (экзантема, алопеция, иммунодефицит). Наличие болезни можно заподозрить при проведении тандемной масс-спектрометрии. В биохимическом профиле отмечаются повышение уровней лактата, аланина, карнитина и гипераммонемия. Однако метаболические изменения могут быть неоднозначными и даже противоречивыми. Важным диагностическим критерием является ферментная диагностика с определением активности биотинидазы. Назначение биотина в дозировке от 5 до 40 мг/сут полностью купирует симптомы заболевания.

При других НБО из группы лизосомных болезней накопления, нарушения гликозилирования дистрогликанов, митохондриальных болезнях, обусловленных мутациями как в ядерном, так и митохондриальном геноме, а также при органических ацидуриях, нарушении цикла синтеза мочевины или минерального обмена, могут возникать фармакорезистентные судороги, сопровождающиеся очаговой неврологической симптоматикой, умственной отсталостью и поражением висцеральных органов в ряде случаев. Патогенез развития эпилепсии при рассматриваемых нейрометаболических состояниях чаще всего связан с дефицитом фермента, обусловленного мутациями в кодирующем гене, что приводит к накоплениям метаболитов, предшествующих ферментативному блоку, оказывающих токсичное действие на клетки разных органов, вызывая их гибель. Поражаться может как один орган-мишень, так и несколько органов или систем, в том числе центральная и периферическая нервные системы, скелетно-мышечная система, сердце, печень, поджелудочная железа и даже кожа.

Дебют клинических проявлений может приходиться на разные месяцы первого года жизни и даже на внутриутробный период. Возраст манифестации нередко играет важную диагностическую роль. Так, при некоторых болезнях (глутаровая ацидурия 2-го типа, недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы, орнитинтранскарбамилазы и карбамилфосфат синтетазы) метаболические изменения проявляются сразу после рождения. При других состояниях (изовалериановая, метилмалоновая, пропионовая ацидемия, некетотическая гиперглицинемия, цитруллинемия, аргининосукцинатная ацидурия) симптомы появляются спустя несколько дней после рождения. Новорожденные с метаболическими нарушениями

могут иметь дизморфичные черты, что требует дифференциальной диагностики с хромосомными или моногенными синдромами. Например, при пропионовой и метилмалоновой ацидемии, множественной недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназ, пероксисомных нарушениях особенности фенотипа отмечаются с рождения. При некоторых заболеваниях могут иметь место пороки развития мозга, например кортикальная дисплазия при синдроме Цельвегера, гипоплазия мозолистого тела при некетотической гиперглицинемии.

Необычный запах кожи, волос, ушной серы или мочи часто является характерным признаком метаболического нарушения. Например, запах «потных ног» встречается при глутаровой ацидурии 2-го типа и изовалериановой ацидемии, «жженого сахара» – при болезни с запахом мочи кленового сиропа, «кошачьей мочи» – при множественной карбоксилазной недостаточности. При дифференциальной диагностике может помочь офтальмологический осмотр, например для диагностики пероксисомных заболеваний и ганглиозидозов. Так, наличие катаракты характерно для ризомелической точечной хондродисплазии, пигментная дегенерация сетчатки – для синдрома Цельвегера, наличие на глазном дне симптома «вишневой косточки» – для GM2-ганглиозидоза.

Нарушения митохондриального окисления жирных кислот обычно проявляются гепатоспленомегалией, миопатией и кардиомиопатией. Судорожный синдром при этом связан с гипогликемией [8, 9].

Необходимо иметь в виду, что для многих НБО характерны острые метаболические кризы, которые часто протекают под маской нейроинфекции (менингоэнцефалита) или провоцируются инфекционными заболеваниями, что затрудняет их дифференциальную диагностику [10].

Диагностика НБО может осуществляться на 3 уровнях. Первый – биохимический, основанный на определении количества метаболитов нарушенных реакций. Диагностика осуществляется с помощью тандемной масс-спектрометрии и высокожидкостной хроматографии органических кислот и газовой хроматографии/масс-спектрометрии мочи. С использованием этого метода диагностируют основные нозологические формы аминоацидопатий, органических ацидурий и болезней нарушения бета-окисления жирных кислот. Достоинством исследования является низкая стоимость и быстрота выполнения, но при этом необходимо помнить, что маркеры могут обладать низкой специфичностью. Второй уровень – исследование активности определенного фермента или группы ферментов. Третий – ДНК-диагностика, направленная на поиск мутаций в генах. По возможности ДНК-анализ должен проводиться во всех случаях, даже если диагноз не вызывает сомнений. Это необходимо для установления генетического дефекта с последующим проведением дородовой диагностики в случае наступления беременности в данном браке. Основными недостатками ДНК-анализов являются длительность их выполнения, высокая стоимость и достаточно часто – необходимость применения мультигенных исследований.

Существенную помощь в планировании алгоритма проведения специфических диагностических тестов при НБО могут оказать и традиционные лабораторные анализы крови, мочи, ликвора, которые выполняются в условиях обычного стационара. Изменения в стандартных биохимических анализах часто неспецифичны, но могут быть патогномоничными для определенной группы болезней. Результаты анализов позволяют предположить наследственное заболевание с НБО и оптимизировать назначение специфических биохимических и молекулярно-генетических исследований. Определение кислотно-основного состава крови (включающем уровень pH), уровней глюкозы, аммония, лактата, кетонов мочи и печеночного профиля представляет собой базовую информацию для дальнейшего диагностического поиска.

Определение уровня сахара крови является одним из самых важных тестов в неонатологии [11]. Гипогликемия (уровень глюкозы крови <2,4 Ммоль/л) – частое нарушение в неонатальном периоде – приводит к поражению белого вещества головного мозга. Гипогликемия может встречаться в 1-е сутки жизни при гестационном сахарном диабете у матери, нарушении адаптации, особенно у недоношенных детей, гиперсинсулинизме или гипопитуитаризме, а также у детей с моногенными наследственными болезнями при органических ацидуриях, нарушении бета-окисления жирных кислот, дефектах кетолиза, дефектах дыхательной цепи митохондрий, а также при некоторых наследственных синдромах (например, при синдроме Беквита–Видемана).

Наличие у ребенка гипогликемии требует определения уровней кетоновых тел и лактата. Лактатацидоз с гипогликемией характерны, прежде всего, для митохондриальных болезней, обусловленных мутациями в генах как митохондриального, так и ядерного генома. Кроме того, полезным тестом для диагностики недостаточности ферментов митохондрий (пируватдегидрогеназы, пируваткарбоксилазы и цитохрома с-оксидазы) может быть определение соотношения лактата к пирувату.

Еще одним важным тестом при подозрении на метаболическое нарушение является оценка уровня аммония в крови. Его повышение приводит к необратимому повреждению центральной нервной системы. Этот показатель обычно существенно повышен при нарушениях цикла мочевины и органических ацидуриях. Две последние группы заболеваний дифференцируют путем определения уровня pH: при выявлении респираторного алкалоза можно думать о нарушении цикла мочевинообразования [12], в то время как метаболический ацидоз характерен для органических ацидурий [13].

Кетоз с гипогликемией встречаются при изовалериановой, пропионовой и метилмалоновой ацидуриях. При этом нужно не забывать о том, что провоцируемая экзогенными факторами надпочечниковая недостаточность, сепсис и обезвоживание могут иметь аналогичные лабораторные показатели.

При наследственных периксисомных болезнях с манифестацией в грудном возрасте появлению судорог могут предшествовать выраженные нарушения функции печени, мышечная гипотония, трудности вскармливания. Часто дети погибают в первые месяцы жизни. В качестве первого диагностического теста болезней этой группы необходимо определять концентрации очень длинноцепочечных жирных кислот.

Среди лизосомных болезней накопления судорожный синдром чаще всего возникает при нейрональных цероидных липофусцинозах [14, 15]. Это генетически гетерогенная группа болезней, включающая 13 генетических вариантов. Заболевания часто манифестируют с развития полиморфных судорог (генерализованных тонико-клонических, миоклонических), атрофии зрительных нервов и глухоты. Прогрессирование болезни происходит достаточно быстро, судороги становятся резистентными к терапии, развиваются мозжечковые расстройства. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у подавляющего большинства пациентов обнаруживают диффузную кортикальную и субкортикальную атрофию вещества головного мозга и мозжечка, а также повышение интенсивности магнитно-резонансного (МР) сигнала в перивентрикулярном белом веществе и снижение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев и таламуса.

МРТ головного мозга может быть информативна при диагностике НБО из группы лизосомных болезней накопления, пероксисомных болезней, а также для обнаружения пороков развития мозга и гипоксически-ишемических поражений. При большинстве других НБО изменения при МР-спектроскопии оказываются неспецифичными [16].

При проведении дифференциальной диагностики НБО в грудном возрасте следует учитывать, что метаболические расстройства могут возникать в результате гипоксических и ишемических поражений мозга и у недоношенных детей вследствие незрелости структур головного мозга и минерального обмена, которые эффективно купируются при своевременном лечении.

Ранние эпилептические энцефалопатии

Моногенные варианты РЭЭ – группа тяжелых форм эпилепсий, манифестирующих с рождения до 1-го года жизни. Сегодня известно более 50 моногенных вариантов этой группы заболеваний [17, 18], большинство из которых являются каналопатиями, связанными с нарушением функции ионных (натриевых и калиевых) и лигандзависимых (гамма-аминомасляная кислота) каналов нейронов коры головного мозга [19]. Судороги, как правило, возникают без видимой причины, но в ряде случаев провоцируются гипертермией. Прогрессирование судорог приводит к выраженной задержке психомоторного развития и появлению очаговой неврологической симптоматики в виде мышечной гипотонии, сменяющейся спастикой, атаксии, дискинезии. При МРТ головного мозга выявляют неспецифические признаки атрофических процессов в мозжечке и больших полушариях, гипоплазия мозолистого тела и увеличение размеров всех четырех желудочков. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируется паттерн «вспышка–угнетение». В 75 % случаев РЭЭ трансформируются в синдром Веста, и тогда на ЭЭГ появляется специфическая гипсаритмия. Все состояния из этой группы характеризуются тяжелым прогрессирующим течением судорог, резистентных к терапии антиконвульсантами. Считается, что самый частый тип РЭЭ, на долю которого приходится более 50 % всех случаев моногенных РЭЭ, – синдром Драве (РЭЭ 6-го типа), обусловленный мутациями в гене *SCN1A* [20]. Дифференцировать генетические варианты РЭЭ на клиническом этапе крайне сложно. Прогноз почти всегда неблагоприятный. Даже если удается добиться краткосрочной ремиссии судорог, у ребенка сохраняется грубая задержка психоречевого развития.

Доброкачественные неонатальные судороги и фебрильные судороги

В грудном возрасте манифестируют также 3 генетических варианта доброкачественных моногенных судорог с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленных мутациями в генах двух K^+- и одного Na^+-каналов нейронов коры головного мозга. Афебрильные фокальные клонические или генерализованные тонико-клонические судороги возникают на 2–8-й день жизни и не сопровождаются появлением очаговой неврологической симптоматики. На ЭЭГ не регистрируется эпиактивность, психомоторное развитие не страдает. Судороги самостоятельно проходят к 12-му месяцу.

Относительно доброкачественным течением характеризуются и наследственные фебрильные судороги [21, 22]. Они возникают в возрасте от 5 мес при повышении температуры тела и отсутствии инфекции и травм головного мозга, могут самопроизвольно исчезать к 6 годам или переходить в генерализованные тонико-клонические судороги. Психомоторное развитие ребенка, как правило, не страдает. Сегодня идентифицированы 6 генов, ответственных за возникновение фебрильных судорог и еще 6 генов только картированы [23].

Моногенные синдромы, сопровождающиеся судорогами

Известно более 50 наследственных моногенных синдромов, сопровождающихся эпилепсией. Чаще всего судороги возникают у больных с синдромами

Ретта, Айкарди–Гутьереса, Смита–Лемли–Опица, Коэна и др. [24, 25]. Большинство детей с моногенными синдромами имеют характерный фенотип, и установление диагноза в этом случае несложно. Некоторые синдромы встречаются крайне редко и представлены лишь единичными описаниями в литературе. Сложность возникает в случаях, когда фенотип ребенка соответствует одновременно нескольким клинически схожим заболеваниям, и тогда дифференциальная диагностика возможна только с помощью ДНК-исследования. К тому же клиницист может столкнуться с трудностями верификации нозологической формы на клиническом этапе у недоношенных детей в связи с неполностью сформированным фенотипом.

Появление судорог в грудном возрасте описано также при 40 генетических вариантах изолированной моногенной умственной отсталости [26, 27], которая возникает без видимой причины и не сопровождается задержкой темпов раннего моторного развития, очаговой неврологической симптоматикой и поражением внутренних органов.

Моногенные врожденные пороки развития головного мозга

Причиной эпилепсии у детей раннего возраста могут быть врожденные пороки развития головного мозга, такие как микроцефалия, голопрозэнцефалия, лиссэнцефалия, кортикальная дисплазия, гидроцефалия, порэнцефалия, часть из которых имеют моногенную природу. Идентифицированы 18 генетических вариантов микроцефалии, 11 вариантов голопрозэнцефалии, 11 вариантов лиссэнцефалии и 8 вариантов кортикальной дисплазии [28, 29].

Диагностика этих пороков развития проста и основывается на анализе результатов проведения МРТ головного мозга. Однако установление генетического варианта является сложной задачей в связи с существованием генетической гетерогенности.

Хромосомные синдромы, сопровождающиеся судорогами

Многие хромосомные нарушения, в том числе микроструктурные, ассоциированы с врожденными пороками развития головного мозга, которые могут приводит к возникновению судорог. К настоящему времени описаны более 500 хромосомных аномалий, ассоциированных с нарушением ЭЭГ-паттерна и судорогами [30]. Дети с хромосомными синдромами часто рождаются с небольшой массой тела и множественными малыми аномалиями развития и/или пороками развития 2 и более органов или систем. Задержка развития обычно отмечается с рождения и часто сопровождается мышечной гипотонией. При некоторых хромосомных перестройках можно выделить характерный фенотип, например при делеции короткого плеча хромосомы 4 (синдром Вольфа–Хиршхорна), микроделеции короткого плеча хромосомы 17 (синдром Миллера–Дикера), микроделеции длинного плеча хромосомы 15 (синдром Ангельмана) [31–33], но в большинстве случаев фенотип неспецифичен. Верифицировать хромосомную патологию можно цитогенетическим методом, но при малых размерах дисбаланса необходимо проведение молекулярного кариотипа (хромосомного микроматричного анализа). Лечение эпилепсии при хромосомной патологии симптоматическое.

Заключение

Таким образом, причины возникновения судорог в грудном возрасте многообразны. Однако необходимо учитывать тот факт, что значимый процент случаев заболевания имеет наследственную природу и для их диагностики требуется использовать специфические биохимические и молекулярно-генетические методы исследования. В ряде случаев дальнейшая тактика лечения может зависеть от установленного диагноза, особенно при некоторых врожденных дефектах метаболизма, для которых разработана эффективная патогенетическая терапия. В проведении генетического обследования нуждаются все дети с резистентной к терапии эпилепсией, особенно если дебюту судорожного синдрома предшествовал период нормального развития. Помимо ЭЭГ-мониторинга выполняют МРТ головного мозга для исключения врожденных пороков развития. Кроме рутинного анализа крови и мочи с определением уровня кетонов показан биохимический анализ крови с оценкой уровней глюкозы, печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, креатинкиназы, церулоплазмина, лактата, аммиака и электролитов (кальция, магния, меди). Одновременно выполняют тандемную масс-спектрометрию крови и мочи в целях определения концентрации органических кислот. При подозрении на пероксисомные болезни анализируют уровень очень длинноцепочечных жирных кислот, а на болезни нарушения гликозилирования дистрогликанов – уровни ферритинов и трансферинов. Если биохимический дефект установлен, диагноз подтверждается молекулярно-генетическими методами, направленными как на анализ мутации в отдельных генах, так и на проведение мультигенного исследования. В настоящее время разработан и активно внедряется в практику генетиков и неврологов метод секвенирования нового поколения, который позволяет выполнять одновременный анализ мутаций в нескольких сотнях или даже тысячах генов. Возможно проводить секвенирование экзонов всех известных на сегодняшний день генов, ответственных за возникновение заболеваний определенной группы (например, НБО) или тех, в симптомокоплекс которых входит конкретный синдром (например, судороги). Использование этого метода позволяет существенно снизить временны́е и экономические затраты

на диагностику отдельных моногенных заболеваний и тем самым повысить ее эффективность.

При подозрении на наличие у ребенка хромосомной патологии диагностический поиск можно начать с исследования кариотипа с использованием дифференциального окрашивания хромосом. Однако отсутствие патологии при проведении стандартного цитогенетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз. Это связано с тем, что значительное число хромосомных перестроек представлены микроделециями и микродупликациями, размер которых не превышает 10 млн пар нуклеотидов. Обнаружить такую перестройку можно только при выполнении молекулярного кариотипирования (хромосомного микроматричного анализа).

Таким образом, уточнение диагноза ребенку с младенческой эпилепсией позволит прогнозировать характер течения заболевания, своевременно начать патогенетическую терапию (если таковая разработана), повысить эффективность медико-генетического консультирования, направленного на профилактику возникновения повторных случаев заболевания в отягощенной семье.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. М., 2008. 224 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Reference guide for doctors. Moscow, 2008. 224 p. (In Russ.)].
2. Zhang D., Liu X., Deng X. Genetic basis of pediatric epilepsy syndromes (review). Exp Ther Med 2017;13(5):2129–33. DOI: 110.3892/etm.2017.4267. PMID: 28565819.
3. Eltze C.M., Chong W.K., Cox T. et al. A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. Epilepsia 2013;54(3):437–45. DOI: 110.1111/epi.12046. PMID: 23252366.
4. Pal D.K., Pong A.W., Chung W.K. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. Nate Rev Neurol 2010;6(8):445–53. DOI: 110.1038/nrneurol.2010.92. PMID: 20647993.
5. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литература, 2012. 352 с. [Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: Diagnosis and treatment approaches. Moscow: Literatura, 2012. 352 p. (In Russ.)].
6. Цшоке Й., Хоффман Г. Vademecum metabolicum. Диагностика и лечение наследственных болезней обмена веществ. М.: PRINTALLOGGI, 2013. 176 с. [Tsshoke Y., Hoffman G. Vademecum metabolicum. Diagnosis and treatment of hereditary metabolic diseases. Moscow: PRINTALLOGGI, 2013. 176 p. (In Russ.)].
7. Therrell B.L. Jr, Lloyd-Puryear M.A., Camp K.M., Mann M.Y. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. Mol Genet Metab 2014;113(1–2):14–26. DOI: 110.1016/j.ymgme.2014.07.009. PMID: 25085281.
8. Koopman W.J., Willems P.H., Smeitink J.A. Monogenic mitochondrial disorders. N Engl J Med 2012;366(12): 1132–41. DOI: 110.1056/NEJMra1012478. PMID: 22435372.
9. Wedatilake Y., Brown R.M., McFarland R. et al. SURF1 deficiency: a multi-centre natural history study. Orphanet J Rare Dis 2013;8:96. DOI: 110.1186/1750-1172-8-96. PMID: 23829769.
10. Shapira S.K., Ledley F.D., Rosenblatt D.S., Levy H.L. Ketoacidotic crisis as a presentation of mild ("benign") methylmalonic acidemia. J Pediatr 1991;119(1 Pt 1):80–4. DOI: 110.1016/S0022-3476(05)81045-5. PMID: 2066863.
11. Lu F.L., Wang P.J., Hwu W.L. et al. Neonatal type of non-ketotic hyperglycinemia. Pediatr Neurol 1999;20(4):295–300. DOI: 110.1016/S0887-8994(98)00157-X. PMID: 10328279.
12. Mew N.A., Simpson K.L., Gropman A.L. et al. Urea cycle disorders overview. Gene reviews. Available online. Accessed: June 22, 2017. DOI: 110.1093/med/9780199937837.003.0063. PMID: 20301396.
13. Oberholzer V.G., Levin B., Burgess E.A., Young W.F. Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. Arch Dis Child 1967;42(225):492–504. DOI: 110.1136/adc.42.225.492. PMID: 6061291.
14. Mole S.E., Williams R.E. Neuronal ceroid-lipofuscinosis. Gene Reviews. Available online. Last Update: August 1, 2013. DOI: 110.1093/med/9780199590018.001.000. PMID: 20301601.
15. Schulz A., Kohlschütter A., Mink J. et al. NCL diseases – clinical perspectives. Biochim Biophys Acta 2013;1832(11):1801–6. DOI: 110.1016/j.bbadis.2013.04.008. PMID: 23602993.
16. Beaulieu C., D'Arceuil H., Hedehus M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: theory and potential applications to child neurology. Semin Pediatr Neurol 1999;6(2):87–100. DOI:10.1016/s1071-9091(99)80035-7. PMID: 10404563.
17. Noh G.J., Asher Y.J.T., Graham J.M. Jr. Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. Eur J Med Genet 2012;55(5):281–98. DOI: 110.1016/j.ejmg.2011.12.010. PMID: 22342633.
18. Дадали Е.Л., Шарков А.А., Шаркова И.В. и др. Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клинико-генетические характеристики

и способы диагностики. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):33–41. [Dadali E.L., Sharkov A.A., Sharkova I.V. et al. Hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions: clinical and genetic characteristics and diagnostic procedures. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):33–41. (In Russ.)]. DOI: 110.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41.
19. Yu F.H., Mantegazza M., Westenbroek R.E. et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. Nature Neurosci 2006;9(9):1142–9. DOI: 110.1038/nn1754. PMID: 16921370.
20. Meisler M.H., O'Brien J.E., Sharkey L.M. Sodium channel gene family: epilepsy mutations, geneinteractions and modifier effects. J Physiol 2010;588(Pt 11):1841–8. DOI: 110.1113/jphysiol.2010.188482. PMID: 20351042.
21. Audenaert D., Claes L., Ceulemans B. et al. A deletion in SCN1B is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. Neurology 2003;61(6):854–6. DOI: 110.1212/01.wnl.0000080362. 55784.1c. PMID: 14504340.
22. Ryan S.G., Wiznitzer M., Hollman C. et al. Benign familial neonatal convulsions: evidence for clinical and genetic heterogeneity. Ann Neurol 1991;29(5):469–73. DOI: 110.1002/ana.410290504. PMID: 1859177.
23. Singh N.A., Charlier C., Stauffer D. et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. Nat Genet 1998;18(1):25–9. DOI: 110.1038/ng0198–25. PMID: 9425895.
24. Archer H.L., Whatley S.D., Evans J.C. et al. Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. J Med Genet 2006;43(5):451–6. DOI:10.1136/jmg.2005.033464. PMID: 16183801.
25. Witsch-Baumgartner M., Fitzky B.U., Ogorelkova M. et al. Mutational spectrum in the delta-7-sterol reductase gene and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am J Hum Genet 2000;66(2):402–12. DOI: 110.1086/302760. PMID: 10677299.
26. Oeseburg B., Dijkstra G.J., Groothoff J.W. et al. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. Intellect Dev Disabil 2011;49(2):59–85. DOI: 110.1352/1934-9556-49.2.59. PMID: 21446871.
27. Musante L., Ropers H.H. Genetics of recessive cognitive disorders. Trends Genet 2014;30(1):32–9. DOI: 110.1016/j.tig.2013.09.008. PMID: 24176302.
28. Hussain S., Bakhtiar M.S., Farooq M. et al. Genetic heterogeneity in Pakistani microcephaly families. Clin Genet 2013;83(5):446–51. DOI: 110.1111/j.1399-0004.2012.01932.x. PMID: 22775483.
29. Mahmood S., Ahmad W., Hassan M.J. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. Orphanet J Rare Dis 2011;6:39. DOI: 110.1186/1750-1172-6-39. PMID: 21668957.
30. Kumada T., Ito M., Miyajima T. et al. Multi-institutional study on the correlation between chromosomal abnormalities and epilepsy. Brain Dev 2005;27(2):127–34. DOI: 110.1016/j.braindev.2003.12.010. PMID: 15668053.
31. Valente K.D., Freitas A., Fiore L.A., Kim C.A. A study of EEG and epilepsy profile in Wolf – Hirschhorn syndrome and considerations regarding itscorrelation with other chromosomal disorders. Brain Dev 2003;25:283–7. DOI: 110.1016/s0387-7604(02)00223-1. PMID: 12767462.
32. Verrotti A., Carelli A., di Genova L., Striano P. Epilepsy and chromosome 18 abnormalities. A review. Seizure 2015;32:78–83. DOI: 110.1016/j.seizure 2015.09.013. PMID: 26552569.
33. Sorge G., Sorge A. Epilepsy and chromosomal abnormalities. Ital J Pediatr 2010;36:36. DOI: 110/1186/1824-7288-36-36. PMID: 20438626.

Статья поступила: 04.08.2017. **Принята в печать:** 20.09.2017.
Article received: 04.08.2017. **Accepted for publication:** 20.09.2017.

Расстройства сна инсомнического характера у больных боковым амиотрофическим склерозом

Г.Н. Левицкий[1, 2], М.Г. Полуэктов[3]

[1]Благотворительный фонд помощи больным боковым амиотрофическим склерозом; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая,30/1/2, стр. 2;
[2]ООО Клинико-диагностический центр «Реал Хэлс»; Россия, 127556 Москва, Юрловский проезд, 14, корп. 2;
[3]кафедра нервных болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

***Контакты:** Глеб Николаевич Левицкий alsrus@gmail.com*

***Цель исследования** – оценка распространенности расстройств сна инсомнического характера среди больных боковым амиотрофическим склерозом (БАС), изучение связи этих нарушений с особенностями клинической картины болезни.*
***Материалы и методы.** В исследование вошли 101 пациент (50 мужчин и 51 женщина) с достоверным диагнозом БАС; средний возраст составил 58,9 ± 9,6 года. Данные всех больных оценивали по шкале прогрессирования БАС ALSFRS-R, шкале депрессии Гамильтона и шкале качества жизни при БАС.*
***Результаты.** Расстройства сна обнаружены у 77 (76,3 %) больных БАС, у которых преобладало медленное прогрессирование (критерий χ^2 3,2; p = 0,048), показатель качества жизни был достоверно ниже (t = –2,043; p = 0,044), а сумма баллов по шкале депрессии Гамильтона – достоверно выше (t = –3,98; p = 0,0001). Больные были разделены на 3 группы: 1-я – с преобладанием двигательных расстройств, 2-я – с выраженными эмоциональными депрессивными нарушениями без тяжелых двигательных расстройств и 3-я – с сочетанием этих факторов, причем давность болезни была достоверно выше, чем во 2-й группе. Постсомническое расстройство достоверно чаще встречалось во 2-й группе, чем в 1-й (p = 0,022), а комбинация пресомнических, интрасомнических и постсомнических расстройств – достоверно чаще в 3-й группе, чем в 1-й (p = 0,007).*
***Выводы.** Расстройства сна при БАС проявляются различными жалобами (пресомническими, интрасомническими, постсомническими или их сочетанием) в зависимости от выраженности двигательных или эмоциональных нарушений у этих больных.*

***Ключевые слова:** боковой амиотрофический склероз, расстройства сна инсомнического характера, качество жизни, эмоциональные нарушения*

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-43-46

Sleep disorders of insomnia type in patients with amyotrophic lateral sclerosis

G.N. Levitskiy[1, 2], M.G. Poluektov[3]

[1]Russian Amyotrophic Lateral Sclerosis Charity Foundation; Build. 2, 30/1/2 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia;
[2]Clinical Diagnostic Center "Real Health"; Build. 2, 14 Yurlovskiy Proezd, Moscow 127556, Russia;
[3]Department of Neurological Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

***Objective:** to evaluate the rate of sleep disorders of insomnia type among patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and to study the connection between these disorders and clinical characteristics of the disease.*
***Materials and methods.** The study included 101 patients (50 men and 51 women) with confirmed ALS diagnosis; mean age was 58.9 ± 9.6 years. The patient data was evaluated using the ALS Functional Rating Scale Respiratory (ALSFRS-R), Hamilton Depression Rating Scale, and ALS-specific Quality of Life Scale.*
***Results.** Sleep disorders were observed in 77 (76.3 %) ALS patients, among whom slow progression was more common (χ^2 criterion 3.2; p = 0.048), quality of life was significantly lower (t = –2.043; p = 0.044), and total score per the Hamilton Depression Rating Scale was significantly higher (t = –3.98; p = 0.0001). Patients were divided into 3 groups: The 1st group included patients with primarily motor disorders, the 2nd group included patients with pronounced emotional depressive disorders without severe motor disorders, and the 3rd group included patients with both factors but duration of the disease was longer than in the 2nd group. The rate of postsomniac disorders was significantly higher in the 2nd group than in the 1st group (p = 0.022), and combination of presomniac, intrasomniac, and postsomniac disorders was significantly higher in the 3rd group than in the 1st (p = 0.007).*
***Conclusions.** Sleep disorders associated with ALS are accompanied by various complaints (presomniac, intrasomniac, postsomniac, or their combinations) depending on the severity of motor or emotional disorders in these patients.*

***Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, sleep disorders of insomnia type, quality of life, emotional disorders*

Проблема расстройств сна при церебральных нейродегенеративных болезнях в последнее время приобрела особое звучание в связи с появлением новой гипотезы о роли сна в жизни человека. Согласно этой гипотезе во сне ускоряется очистка нейронов от катаболитов (растворимых протеинов, небольших липофильных молекул и др.) с помощью специального ликворного пути выведения продуктов метаболизма центральной нервной системы млекопитающих за счет расширения межклеточных интерстициальных пространств так называемой глимфатической системы (glymphatic system) [1]. Выведение отработанного материала облегчается с помощью формирования астроглиальных муфт на венулах, которые состоят из кассетно расположенных каналов AQP4. В экспериментах на крысах показано, что клиренс бета-амилоида во время сна увеличивается на 65 %, что, например, объясняет механизмы развития болезни Альцгеймера при нарушении сна у пожилых людей [2].

В отношении других церебральных нейродегенеративных заболеваний, в частности бокового амиотрофического склероза (БАС), влияние нарушений сна на их развитие не столь очевидно. Показано, что раннее присоединение дыхательной недостаточности и апноэ во время сна сопровождается снижением продолжительности жизни пациентов и наоборот, своевременно начатая вентиляторная поддержка во время сна увеличивает показатели выживаемости [3, 4]. Данное обстоятельство в литературе объясняется влиянием гипоксического фактора на процессы апоптоза, что было показано в экспериментах на животных [5].

В отношении связи течения БАС с другими нарушениями сна ситуация остается неясной, в то время как сон является одним из важнейших показателей, определяющих качество жизни пациентов, наряду с парезом и феноменом усталости [6]. Частота инсомнических жалоб (трудности засыпания, поддержания сна или ощущение недостаточного его качества согласно критериям инсомнии Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра) у больных БАС оценивается в 57 %, а возникновение нарушений сна связывается, с одной стороны, с ситуационной депрессивной реакцией на заболевание, а с другой – с дискомфортом в результате действия соматических и неврологических факторов, приводящих к затруднению дыхания [7].

Цель исследования – оценить распространенность расстройств сна инсомнического характера среди больных БАС и изучить связь этих нарушений с особенностями клинической картины болезни.

Материалы и методы

В исследование вошли 101 (50 мужчин и 51 женщина) пациент с достоверным диагнозом БАС; средний возраст составил 58,9 ± 9,6 года. Диагноз устанавливали на основании пересмотренных критериев El Escorial (1998), данных нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии) в проекции первичного уровня поражения и более ростального отдела головного мозга. Данные всех больных анализировали по шкале прогрессирования ALSFRS-R, шкале депрессии Гамильтона (в том числе с оценкой пресомнических, интрасомнических и постсомнических жалоб с размерностью 0–2 балла) и шкале качества жизни при БАС (ALSAQ40, в баллах (максимальный – 0, минимальный – 500)), по которой оценивали двигательную активность (состояние нижних конечностей), повседневную деятельность (состояние верхних конечностей), способность общаться, пить и есть (бульбарные функции), эмоциональное состояние. У 32 пациентов болезнь развилась с бульбарных нарушений, у 69 – с вовлечения мотонейронов спинного мозга; 65 больных имели относительно медленное (<12 баллов в год по шкале ALSFRS-R) и 36 – быстрое (>12 баллов в год по шкале ALSFRS-R) прогрессирование болезни [8–11]. Статистическую обработку данных проводили в программе Bio Stat (1998, Венгрия). Непрерывные переменные с нормальным распределением анализировали с использованием *t*-критерия Стьюдента. При сравнении переменных более чем в 2 группах применяли дисперсионный анализ ANOVA. Средние значения описывали как среднее и среднее квадратическое (M ± σ) отклонение. Переменные с распределением, отличавшимся от нормального, описывали медианой и квартилями, их достоверность различий оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни. Для сравнения числа качественных переменных использовали метод χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера.

Результаты

Расстройства сна инсомнического характера обнаружены у 77 (76,3 %) больных БАС. У них, по сравнению с 24 (24,7 %) пациентами, не имеющими жалоб на расстройства сна, показатель общего качества жизни был достоверно ниже – 153 (сырая оценка (СО) 82) и 200 (СО 103) соответственно ($t = -2{,}043$; $p = 0{,}044$), средняя сумма баллов по шкале депрессии Гамильтона также была выше – 12 (СО 6,7), 8 и 7 (СО 4,9) ($t = -3{,}98$; $p = 0{,}0001$), и среди них было больше больных с медленным прогрессированием – 83 и 58 % соответственно (критерий χ^2 3,2; $p = 0{,}048$). При анализе по шкале качества жизни было установлено, что для пациентов без признаков инсомнии по сравнению с больными, имеющими нарушения сна, характерны более высокая двигательная активность – 31 (СО 25) и 45 (СО 27) баллов при функции нижних конечностей соответственно ($t = -2{,}149$; $p = 0{,}034$) и лучшие показатели эмоционального состояния – 28 (СО 19) и 38 (СО 20) баллов ($t = -2{,}167$; $p = 0{,}034$).

Все больные с жалобами на нарушения сна были подразделены на 3 группы на основании суммы баллов по шкале депрессии Гамильтона, подшкалы двигательной

активности и эмоционального состояния шкалы качества жизни. В 1-ю группу вошли 15 пациентов (12 мужчин и 3 женщины) со значительным нарушением двигательной функции в ногах (>39 баллов по подшкале двигательной активности, что соответствует нижнему парапарезу <3 баллов). Во 2-й группе 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) имели выраженные эмоциональные нарушения (>39 баллов по подшкале эмоционального состояния, сумма баллов по шкале депрессии Гамильтона >14, что в совокупности соответствует проявлениям умеренной и тяжелой депрессии). В 3-ю группу вошли 18 больных (6 мужчин и 12 женщин) с >39 баллами по подшкале двигательной активности и эмоционального состояния, с суммой баллов по шкале депрессии Гамильтона >14.

В 1, 2 и 3-й группах бульбарный дебют БАС имели 4, 14 и 3, спинальный дебют – 11, 22 и 15 больных, медленное прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 9, 21 и 8, быстрое – у 6, 15 и 10 пациентов соответственно. По перечисленным признакам все 3 группы достоверно не различались (использовали точный критерий Фишера с поправкой на множественные сравнения). В 3-й группе (при сочетании 2 факторов нарушений сна) давность болезни оказалась 32,8 (СО 26) мес, во 2-й группе (инсомнические нарушения на фоне депрессивных проявлений без тяжелых двигательных расстройств) – 18 (СО 17) мес, что определило достоверность различий рассматриваемых групп ($t = -2,35$; $p = 0,023$).

В таблице представлена частота феноменологических типов инсомнии в группах в зависимости от причины нарушения сна. Постсомническое расстройство отмечали чаще во 2-й группе, чем в 1-й – 30 и 0 % соответственно ($p = 0,022$; сравнение при использовании точного критерия Фишера), а инсомния с комбинацией всех 3 симптомов встречалась достоверно чаще в 3-й группе, чем в 1-й – 22,2 и 61,1 % ($p = 0,007$; сравнение при использовании точного критерия Фишера).

Обсуждение

Полученные нами данные о высокой (76,3 %) распространенности расстройств сна в форме инсомнии у больных БАС подтверждают результаты исследований других авторов, обсуждающих нарушения ночного сна как один из главных факторов, определяющих качество жизни пациентов этим тяжелым нейродегенеративным заболеванием [6, 12]. В нашем исследовании у больных, не имевших инсомнии, качество жизни по опроснику ALSAQ40 было выше. Поскольку встречаемость расстройств сна с возрастом увеличивается, при рассмотрении проблем сна при БАС это следует учитывать с поправкой на возраст пациента. Однако даже в этом случае частота нарушений сна при БАС более чем в 2 раза превышает встречаемость расстройств сна в российской популяции, которая у пожилых людей составляет 32,9 % [13]. Это позволяет обсуждать роль неврологического заболевания в генезе упомянутых расстройств сна. Проведенный нами анализ подтвердил роль обездвиженности и эмоциональных расстройств в генезе расстройств сна при БАС – больные без нарушений сна оказались более активными и имели лучшие показатели эмоционального состояния. Разделение больных на 3 группы в зависимости от выраженности эмоциональных, двигательных расстройств или тех и других сразу

Распределение жалоб пациентов на нарушение ночного сна в зависимости от выраженности двигательных, эмоциональных расстройств или их сочетания (n = 77)
Distribution of patients' complaints about disturbed night sleep depending on severity of motor and emotional disorders or their combination (n = 77)

Характер жалоб Complaint type	Число пациентов, *n* Number of patients, *n*		
	1-я группа (*n* = 15) 1st group (*n* = 15)	2-я группа (*n* = 36) 2nd group (*n* = 36)	3-я группа (*n* = 18) 3rd group (*n* = 18)
Наличие всех жалоб одновременно Simultaneous presence of all complaints	5	8	11*
Пресомнический Presomniac	5	2	2
Интрасомнический Intrasomniac	1	6	0
Пресомнический и постсомнический Presomniac and postsomniac	1	3	1
Интрасомнический и постсомнический Intrasomniac and postsomniac	1	6	2
Постсомнический Postsomniac	0	11*	1

**p <0,05 по сравнению с 1-й группой.*
**p <0.05 compared to the 1st group.*

позволило получить несколько новых фактов, подтверждающих данную точку зрения. Небольшие достоверные различия числа пациентов с теми или иными жалобами на нарушения сна в 3 группах объясняется малым числом наблюдений (многие ячейки содержали 1 или 0 наблюдений). Это позволяет обсуждать только статистически достоверные различия, которые даже при малой выборке вписываются в существующие представления о связи эмоциональных нарушений с расстройствами сна. Так, в группе больных БАС с нарушениями сна и депрессивными проявлениями чаще встречались нарушения постсомнического характера: показано, что ранние ночные пробуждения являются маркером наличия депрессивного расстройства [14]. Нарушения сна с наличием жалоб всех 3 типов (пресомнических, интрасомнических и постсомнических) достоверно чаще отмечали у пациентов 3-й группы с максимальным числом возможных причин нарушения сна (эмоциональные нарушения и обездвиженность).

Выводы

Таким образом, расстройства сна в форме инсомнии часто встречаются у больных БАС. Они являются одним из факторов, влияющих на качество жизни при данном заболевании. Эти расстройства проявляются жалобами различного характера (пресомническими, интрасомническими, постсомническими или их сочетанием) в зависимости от выраженности двигательных или эмоциональных нарушений у таких больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в ООО «Клинико-диагностический центр «Реал Хэлс».
Financing. The study was performed at the "Real Health" diagnostic center.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Louveau A., Plog B.A., Antila S. et al. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. J Clin Invest 2017;127(9):3210–19. DOI: 10.1172/JCI90603. PMID: 28862640.
2. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science 2013;342(6156):373–7. DOI: 10.1126/science.1241224. PMID: 24136970.
3. Radunovic A., Annane D., Jewitt K., Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD004427. DOI: 10.1002/14651858.CD004427.pub2. PMID: 19821325.
4. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Левицкий Г.Н. и др. Расстройства дыхания во сне при болезни двигательного нейрона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(10):4–9. [Poluektov M.G., Levin Ya.I., Levitskiy G.N. et al. Sleep-related breathing disturbances in motor neuron disease. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2005;105(10):4–9. (In Russ.)]. PMID:16281372.
5. Gozal E., Sachleben L.R. Jr, Rane M.J. et al. Mild sustained and intermittent hypoxia induce apoptosis in PC-12 cells via different mechanisms. Am J Physiol Cell Physiol 2005;288(3):535–42. DOI: 10.1152/ajpcell.00270.2004. PMID: 15537711.
6. Xu J., Nolan M.T., Heinze K. et al. Symptom frequency, severity, and quality of life among persons with three disease trajectories: cancer, ALS, and CHF. Appl Nurs Res 2015;28(4):311–5. DOI: 10.1016/j.apnr.2015.03.005. PMID: 26608431.
7. Ahmed R.M., Newcombe R.E., Piper A.J. et al. Sleep disorders and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. Sleep Med Rev 2016;26:33–42. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.05.007. PMID: 26166297.
8. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisted: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1(5):293–9. PMID: 11464847.
9. Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E. et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessment of respiratory function. BDNF ALS Study Group (phase III). J Neurol Sci 1999;169(1–2):13–21. PMID: 10540002.
10. Jenkinson C., Fitzpatrick R., Swash M., Levvy G. ALSAQ User Manual. Hogan Print Partnership, Oxford, 2000. 112 p.
11. Sim M., Reid D., Pallett J., Gordon E. The Hamilton rating scale. An assessment bases on a dothiepin ("rothiaden") versus imipramine ("Tofranil") clinical trial. Int Pharmacopsychiatry 1975;10(3):142–8. PMID:1099046.
12. Lo Coco D., La Bella V. Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol 2012;19(5):760–3. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03637.x. PMID: 22233269.
13. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Особенности и нарушения сна в пожилом и старческом возрасте. Клиническая геронтология 2012;(7–8):8–13. [Golenkov A.V., Poluektov M.G. Features and disorders of sleep in elderly and senile patients. Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology 2012;(7–8):8–13. (In Russ.)].
14. Голенков А.В. Нарушения сна и психическая патология. В кн.: Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016. С. 508–523. [Golenkov A.V. Sleep disorders and psychiatric pathology. In book: Somnology and medicine of sleep: National guidelines in the memory of A.M. Veyn and Ya.I. Levin. Ed. M.G. Poluektov. Moscow: Medforum, 2016. Pp. 508–523. (In Russ.)].

Статья поступила: 30.10.2016. **Принята в печать:** 13.09.2017.
Article received: 30.10.2016. **Accepted for publication:** 13.09.2017.

Клинико-генетические характеристики аутосомно-рецессивной аксональной нейропатии с нейромиотонией у больных из России

Е.Л. Дадали[1], С.С. Никитин[2], С.А. Курбатов[3], А.Ф. Муртазина[2], И.В. Шаркова[1], О.А. Щагина[1], Ф.А. Коновалов[4]

[1]ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;
[2]Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2
[3]АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, 394036 Воронеж, пл. Ленина, 5а;
[4]ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5

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

Введение. *Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) – группа генетически гетерогенных болезней, характеризующихся прогрессирующей дистальной слабостью, гипо-/атрофией мышц стоп, кистей с последующей их деформацией, расстройствами чувствительности. Аксональная нейропатия в сочетании с нейромиотонией (АР-АНМ) считается одним из редких аутосомно-рецессивных вариантов НМСН.*
Материалы и методы. *Клинически, нейрофизиологически и посредством ДНК-анализа обследованы 6 больных (4 мужчины, 2 женщины) в возрасте 14–40 лет из неродственных семей с предположительным диагнозом НМСН.*
Результаты. *Нейрофизиологическое исследование у пациентов выявило моторную и сенсорную нейропатию в сочетании с нейромиотонией при исследовании мышц игольчатыми электродами. Молекулярно-генетическое исследование у всех пациентов обнаружило мутацию c.110G>C (p.Arg37Pro) в гомозиготном состоянии в гене HINT1.*
Заключение. *Представлено первое в России описание клинических, нейрофизиологических и генетических особенностей 6 больных АР-АНМ.*

Ключевые слова: *дистальная наследственная моторная нейропатия, аксональная нейропатия, нейромиотония, HINT1*

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-47-55

Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia in Russian patients

E.L. Dadali[1], S.S. Nikitin[2], S.A. Kurbatov[3], A.F. Murtazina[2], I.V. Sharkova[1], O.A. Shchagina[1], F.A. Konovalov[4]
[1]Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;
[2]Medical Center "Practical Neurology", Association of Neuromuscular Disorders Specialists; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;
[3]Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Centre; 5a Ploshchad' Lenina, Voronezh 394036, Russia;
[4]OOO "Genomed"; Build. 5, 8 Podol'skoye Shosse, Moscow 115093, Russia

Introduction. *Hereditary motor and sensory neuropathies are genetically heterogeneous group of disorders characterized by a progressive muscle weakness, atrophy of hand and leg muscles often associated with deformations, and mild to moderate sensory loss. Axonal neuropathy with neuromyotonia (AR-ANM) is one of the rarest autosomal recessive hereditary neuropathies.*
Materials and methods. *Six (6) patients (4 men, 2 women) aged 14–40 years from unrelated families with suspicion of HMSN were examined clinically, neurophysiologically and using DNA analysis.*
Results. *Neurophysiological examination revealed motor and sensory neuropathy with neuromyotonia signs in all patients. In all cases homozygous variant of recessive mutations c.110G/C (p.Arg37Pro) in the gene encoding the histidine triad nucleotide binding protein 1 (HINT1) has been revealed.*
Conclusion. *There is the first description of the clinical and neurophysiological features of six patients with AR-ANM in Russia.*

Key words: *distal hereditary motor neuropathy, axonal neuropathy, neuromyotonia, HINT1*

Введение

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) – группа генетически гетерогенных болезней, характеризующихся прогрессирующей слабостью и гипо-/атрофией мышц стоп, кистей с последующей их деформацией и расстройствами чувствительности. Сегодня идентифицированы более 80 генов, ответственных за возникновение НМСН. В зависимости от скорости распространения возбуждения (СРВ) по срединному нерву НМСН подразделяют на группы демиелинизирующих (СРВ <38 м/с) и аксональных (СРВ >38 м/с) нейропатий. Каждая из групп включает

несколько генетических вариантов с разным типом наследования. Большинство случаев НМСН наследуется аутосомно-доминантно и Х-сцепленно доминантно, значительно реже наблюдается аутосомно-рецессивный (АР) тип наследования. Одним из редких АР-вариантов НМСН является аксональная нейропатия, сочетающаяся с нейромиотонией (OMIM: 137200). Первое описание больных со столь необычным сочетанием симптомов опубликовано J.W. Lance и соавт. в 1979 г. [1]. Предположение о генетической АР-природе болезни высказано A.F. Hahn и соавт. в 1991 г. при описании 2 больных сибсов у здоровых родителей [2], а подтверждение самостоятельности нозологической формы было доказано M. Zimoń и соавт. в 2012 г. при обнаружении мутации в гене *HINT1* на хромосоме 5q31.1 в компаунд-гетерозиготном состоянии [3]. Продукт гена – гомодимер массой 13,7кД, фермент семейства фосфорилаз, осуществляющих гидролиз пуриновых нуклеотидов [4]. Считается, что фермент также выполняет функции супрессора опухолевого роста, участвуя в разных механизмах аппоптоза [5]. Описаны более 60 семей с АР-аксональной нейропатией и нейромиотонией (АР-АНМ), обусловленными мутациями в гене *HINT1*. Показано, что мутации в этом гене обнаруживаются у 80 % всех больных с обсуждаемой комбинацией симптомов [6]. Большинство семей с АР-АНМ выявлено в странах Восточной Европы и Турции [7, 8]. В таких странах, как Великобритания и Испания, больных с АР-АНМ и наследственными нейропатиями, обусловленными мутациями в гене *HINT1*, до настоящего времени не обнаружено [9].

Нами представлено первое в России описание клинических, нейрофизиологических особенностей 6 генотипированных больных с АР-АНМ и краткий обзор литературы.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 6 больных в возрасте 14–40 лет (4 мужчины, 2 женщины) из неродственных семей, проживающих на территории России, с признаками аксональной полинейропатии и нейромиотонии. Два пациента были единственными детьми в семье здоровых родителей, 4 – имели здоровых сибсов.

Диагноз устанавливали на основании данных неврологического осмотра, электромиографии (ЭМГ) и результатов молекулярно-генетического анализа мутаций в гене *HINT1*.

ЭМГ-исследование включало анализ СРВ по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног с соблюдением температурного режима, а также регистрацию потенциалов двигательных единиц и спонтанной активности мышечных волокон в мышцах конечностей стандартными методами на электромиографах Keypoint (Дания) и Нейрософт (Россия) тремя независимыми исследователями.

У 2 больных образцы ДНК исследованы при проведении секвенирования экзома нового поколения на секвенаторе IlluminaNextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100х с использованием панели, включающей 260 генов, мутации в которых ответственны за возникновение нервно-мышечных болезней и синдромов. Для подтверждения патогенности выявленной мутации в гене *HINT1* больным и их родителям выполняли секвенирование по Сенгеру. В 4 случаях проведено секвенирование по Сенгеру гена *HINT1*, ответственного за возникновение АР-АНМ.

Результаты

Клинико-нейрофизиологические характеристики 6 пациентов с верифицированной АР-АНМ представлены в таблице.

У всех пациентов заболевание манифестировало в возрасте 7–14 лет (средний возраст дебюта 10 лет). Клинические проявления и изменения ЭМГ-показателей у больных были однотипными и не отличались от данных литературы [3, 6, 8]. В основном присутствовали жалобы на изменение формы стопы, неустойчивость походки, невозможность стоять и ходить на пятках и носках, слабость и атрофию мышц дистальных отделов рук и ног, затруднение при попытке быстро разжать кисть, скованность в кистях, контрактуры пальцев кисти (рис. 1). У всех пациентов отсутствовали сухожильные рефлексы с ног при сохранных рефлексах с рук. Гипестезия стоп отмечена только в 1 случае. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) был повышен по данным обследования, но не более чем в 2,5 раза от верхней границы нормы.

При ЭМГ-исследовании в большинстве случаев по срединному и большеберцовому нервам выявлены нормальные или пограничные значения дистальной латентности и СРВ. Амплитуды М-ответов при стимуляции срединного нерва были снижены у 2 пациентов, при стимуляции большеберцового нерва отсутствовали в 2 и снижены в остальных случаях. М-ответ при тестировании малоберцового нерва зарегистрирован только у 1 пациента. Сенсорные ответы при стимуляции срединного нерва не отличались от нормы у всех обследованных, а при стимуляции икроножного нерва регистрировались с разной степенью снижения потенциала действия нерва у 4 пациентов. Ни в одном из случаев не обнаружено временнóй дисперсии М-ответа и блоков проведения исследованных нервов.

Исследование мышц игольчатыми электродами во всех случаях выявило однотипные изменения потенциала двигательных единиц по нейрогенному типу, спонтанную активность мышечных волокон малой и умеренной выраженности (потенциалы фибрилляций и положительные острые волны) в дистальных мышцах рук и ног. В мышцах кисти и предплечья во всех случаях отмечены спонтанные нейромиотонические феномены, миокимические разряды, усиливающиеся при минимальном произвольном сокращении (рис. 2).

Клинико-электрофизиологические характеристики больных с аутосомно-рецессивной аксональной нейропатией и нейромиотонией
Clinical and electrophysiological characteristics of patients with autosomal recessive axonal neuropathy and neuromyotonia

Характеристика Characteristic	**Пациент № 1** Patient No. 1	**Пациент № 2** Patient No. 2	**Пациент № 3** Patient No. 3	**Пациент № 4** Patient No. 4	**Пациент № 5** Patient No. 5	**Пациент № 6** Patient No. 6
Пол Sex	Женский Female	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female
Возраст при осмотре, лет Age at examination, years	15	14	22	29	25	40
Возраст дебюта заболевания, лет Age at disease onset, years	8,5	11	14	10	7	11
Креатинфосфокиназа, Ед/л (норма <180 Ед/л) Creatine phosphokinase, U/l (norm <180 U/l)	245	484	395	271	–	286
Неустойчивая походка/степпаж Unstable gait/steppage gait	+	+	+	+	+	+
Ходьба на носках Toe walking	–	+	–	–	–	–
Ходьба на пятках Heel walking	–	–	–	–	–	–
Деформация стоп Foot deformities	Эквинова-русная Equinovarus	Эквинова-русная Equinovarus	Плоская стопа Pes planus	Плоская стопа Pes planus	Эквинова-русная Equinovarus	Плоская стопа Pes planus
Гипо-/атрофия мышц кисти Hypo/atrophy of hand muscles	+	+	+	+	+	+
Гипо-/атрофия мышц стоп Hypo/atrophy of foot muscles	+	+	+	+	+	+
Гипо-/атрофия мышц предплечья Hypo/atrophy of forearm muscles	+	+	+	+	+	+
Гипо-/атрофия мышц голени Hypo/atrophy of shin muscles	+	+	+	+	+	+
Контрактура суставов пальцев рук Contracture of finger joints	+	+	+	+	+	+
Контрактура голеностопного сустава Contracture of the ankle joint	–	+	+	–	+	+
Трудность расслабления кисти Difficulty relaxing the hand	+	+	+	+	+	+
Гипестезия стоп и кистей Hypesthesia of feet and hands	–	–	–	+	–	–
Сухожильные рефлексы: Tendon reflex: с рук from arms с ног from legs	–	 Снижены Decreased –	 Снижены Decreased –	 Снижены Decreased –	 Снижены Decreased –	 Снижены Decreased –
Неустойчивость в положении стоя Unstable standing	+	+	+	+	+	+
Тремор пальцев вытянутых рук Tremor of the fingers of extended arms	+	+	+	–	+	+
Результаты стимуляционной электромиографии / Results of stimulating electromyography						
n. medianus (двигательные волокна): *n. medianus* (motor fibers): латентность М-ответа, мс CMAP latency, ms амплитуда М-ответа, мВ CMAP amplitude, mV СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s	 4,2 1,5 51,0	 3,9 7,3 50,0	 4,7 6,7 51,0	 4,0 7,6 52,0	 4,8 3,4 46,0	 4,3 6,9 51,3

Окончание таблицы
End of table

Характеристика Characteristic	Пациент № 1 Patient No. 1	Пациент № 2 Patient No. 2	Пациент № 3 Patient No. 3	Пациент № 4 Patient No. 4	Пациент № 5 Patient No. 5	Пациент № 6 Patient No. 6
n. medianus (чувствительные волокна): *n. medianus* (sensory fibers): латентность S-ответа, мс SNAP latency, ms амплитуда S-ответа, мкВ SNAP amplitude, mcV СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s	 2,2 43,0 65,0	 3,7 10,0 46,0	 3,1 20,2 54,0	 3,0 20,2 46,0	 3,1 15,4 51,0	 3,1 54,0 57,1
n. peroneus (m. extensor digiorum brevis): латентность M-ответа, мс CMAP latency, ms амплитуда M-ответа, мВ CMAP amplitude, mV СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s	 Нет ответа No response	 4,0 1,4 38,0	 Нет ответа No response	 Нет ответа No response	 Нет ответа No response	 Нет ответа No response
n. tibialis (m. abductor hallucis): латентность M-ответа, мс CMAP latency, ms амплитуда M-ответа, мВ CMAP amplitude, mV СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s	 4,4 0,6 41,8	 5,1 2,6 38,0	 5,5 0,3 42,0	 4,8 0,1 38,0	 Нет ответа No response	 Нет ответа No response
n. suralis: латентность S-ответа, мс SNAP latency, ms амплитуда S-ответа, мкВ SNAP amplitude, mcV СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s	 2,9 3,7 44,8	 2,4 3,7 38,0	 2,5 3,0 37,0	 Нет ответа No response	 Нет ответа No response	 3,2 2,3 48,4
Результаты игольчатой электромиографии (mm. extensor digitorum communis, vastus lateralis, tibialis anterior) *Results of needle electromyography (mm. extensor digitorum communis, vastus lateralis, tibialis anterior)*						
Изменение потенциалов двигательных единиц по нейрогенному типу Neurogenic changes in motor unit potential	+	+	+	+	+	+
Снижение рекрутирования потенциала двигательных единиц Decreased motor unit recruitment	+	+	+	+	+	+
Спонтанная активность мышечных волокон (потенциалы фибрилляций, положительные острые волны) Spontaneous activity of motor fibers (fibrillation potentials, positive sharp waves)	+	–	+	–	+	+
Разряды: Discharges: нейромиотонические neuromyotonic миокимические myokymic	 + +	 + +	 + +	 + +	 + +	 + +

Примечание. *СРВ – скорость распространения возбуждения.*
Note. *NCV – nerve conduction velocity; CMAP – compound muscle action potential; SNAP – sensory nerve action potential.*

При проведении молекулярно-генетических исследований у всех пациентов выявлена мутация c.110G/C (p.Arg37Pro) в гомозиготном состоянии в гене *HINT1*. При исследовании ДНК родителей 4 пациентов данная мутация была обнаружена в гетерозиготном состоянии, что подтверждает АР-тип наследования болезни.

Обсуждение

Анализ клинических проявлений у наблюдаемых нами и представленных в литературе пациентов показал, что манифестация болезни в большинстве случаев наступает в первые 10 лет после рождения. Имеются сведения о более позднем дебюте на II и даже

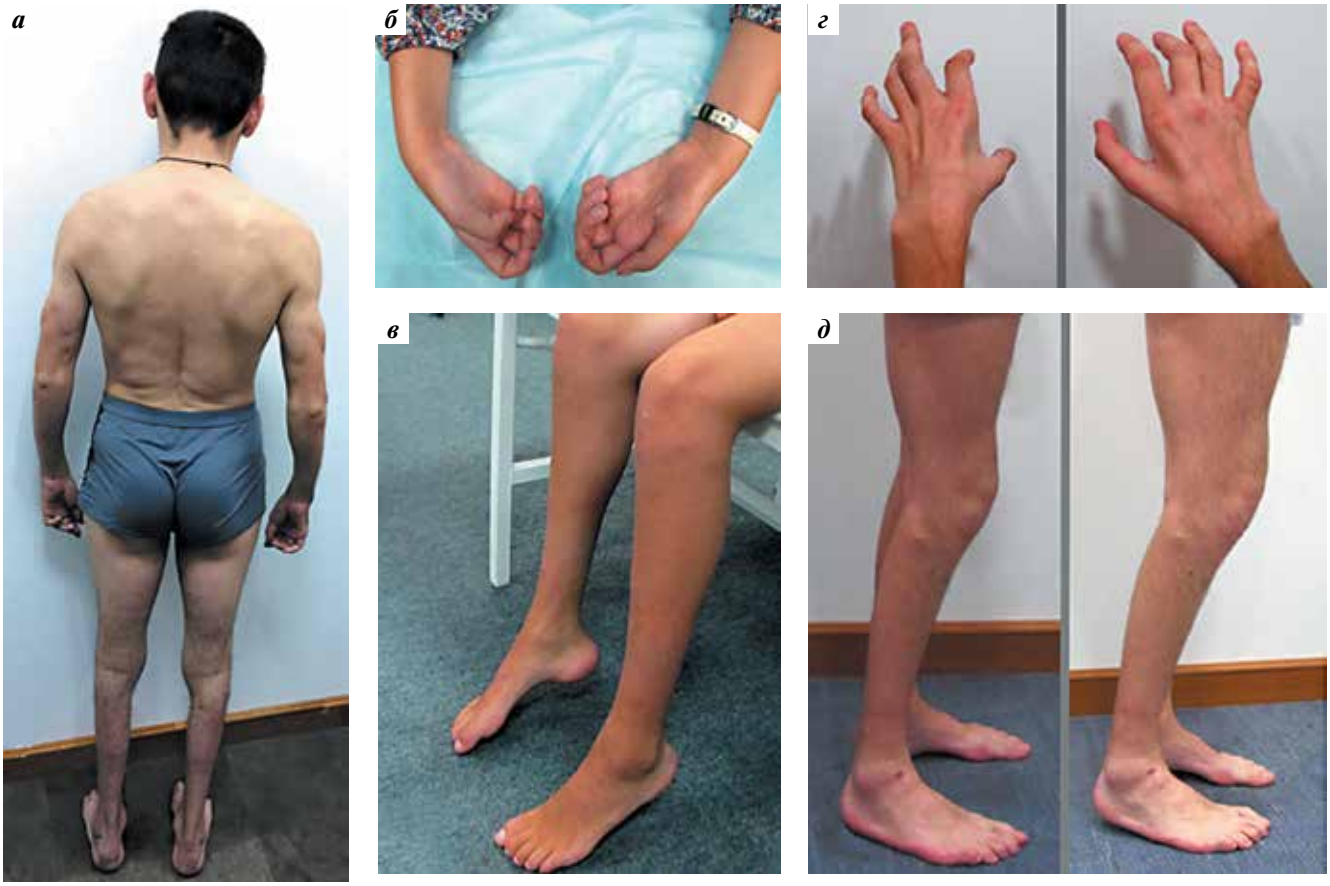


Рис. 1. *Общий вид и характерные особенности пациентов с аутосомно-рецессивной аксональной нейропатией и нейромиотонией: а – дистальные атрофии мышц ног, предплечий при относительной сохранности проксимальных мышц и мышц туловища у пациента № 4, 29 лет; б – характерная поза и атрофия мышц кистей; в – изменение формы стопы, атрофия голеней (больше выраженная в нижней трети) у пациентки № 1, 15 лет; г – атрофия мышц и контрактуры суставов пальцев кистей; д – атрофия мышц голеней, невозможность стоять на пятках и носках (минимальный отрыв пятки от пола) у пациента № 5, 25 лет*

Fig. 1. *General appearance and characteristics of patients with autosomal recessive axonal neuropathy and neuromyotonia: a – distal atrophy of leg muscles and forearms with relative preservation of proximal muscles and muscles of the torso in male patient No. 4, 29 years; б – characteristic pose and hand muscles atrophy; в – changes in the shape of the foot, shin atrophy (mostly in the lower third) in female patient No. 1, 15 years; г – muscle atrophy in hands and joint contracture in fingers; д – shin muscles atrophy, inability to stand on toes and heels (minimal heel lift from the ground) in male patient No. 5, 25 years*

III декадах жизни [6, 7, 10]. Слабость перонеальных мышц и появление степпажной походки обычно являются первыми признаками неблагополучия. По мере прогрессирования болезни изменяется форма стопы (полая стопа или эквиноварусная деформация), ахилловы сухожилия укорачиваются, обычно появляются гипотония и атрофия мышц кистей с их последующей деформацией [3, 6, 8, 11]. В большинстве случаев отмечается симметричное поражение мышц кистей и стоп, однако M. Rauchenzauner и соавт. описали девочку с асимметричным поражением мышц и мутацией p.Glu34Lys в гомозиготном состоянии в гене *HINT1* [11].

Умеренное повышение уровня КФК при АР-АНМ – частая находка [3]. У 5 пациентов в российской популяции увеличение активности этого фермента также было незначительным. Между тем в ряде случаев уровень КФК не отличается от нормы или может достигать высоких значений – до 1000–2000 Ед/л [3, 11]. Причину повышения уровня КФК связывают с активно протекающим денервационно-атрофическим процессом скелетных мышц.

У представленных нами пациентов и многих больных, описанных в литературе, в большинстве случаев не отмечено нарушений чувствительности по полиневритическому типу. Данное обстоятельство всегда затрудняет диагностику и приводит к тому, что больные длительное время наблюдаются по поводу спинальной мышечной атрофии (СМА) или дистрофической миотонии 1-го типа. Отсутствие чувствительных нарушений и снижения СРВ при ЭМГ-исследовании моторных волокон всегда смущает относительно правомерности диагноза полинейропатии. Однако пациенты с мутацией в гене *HINT1* рассматриваются как имеющие нейропатию на основании подтверждения аксонопатии при морфологическом исследовании икроножного нерва у 5 генетически верифицированных больных даже при отсутствии сенсорных нарушений [3]. По данным некоторых авторов, при проведении

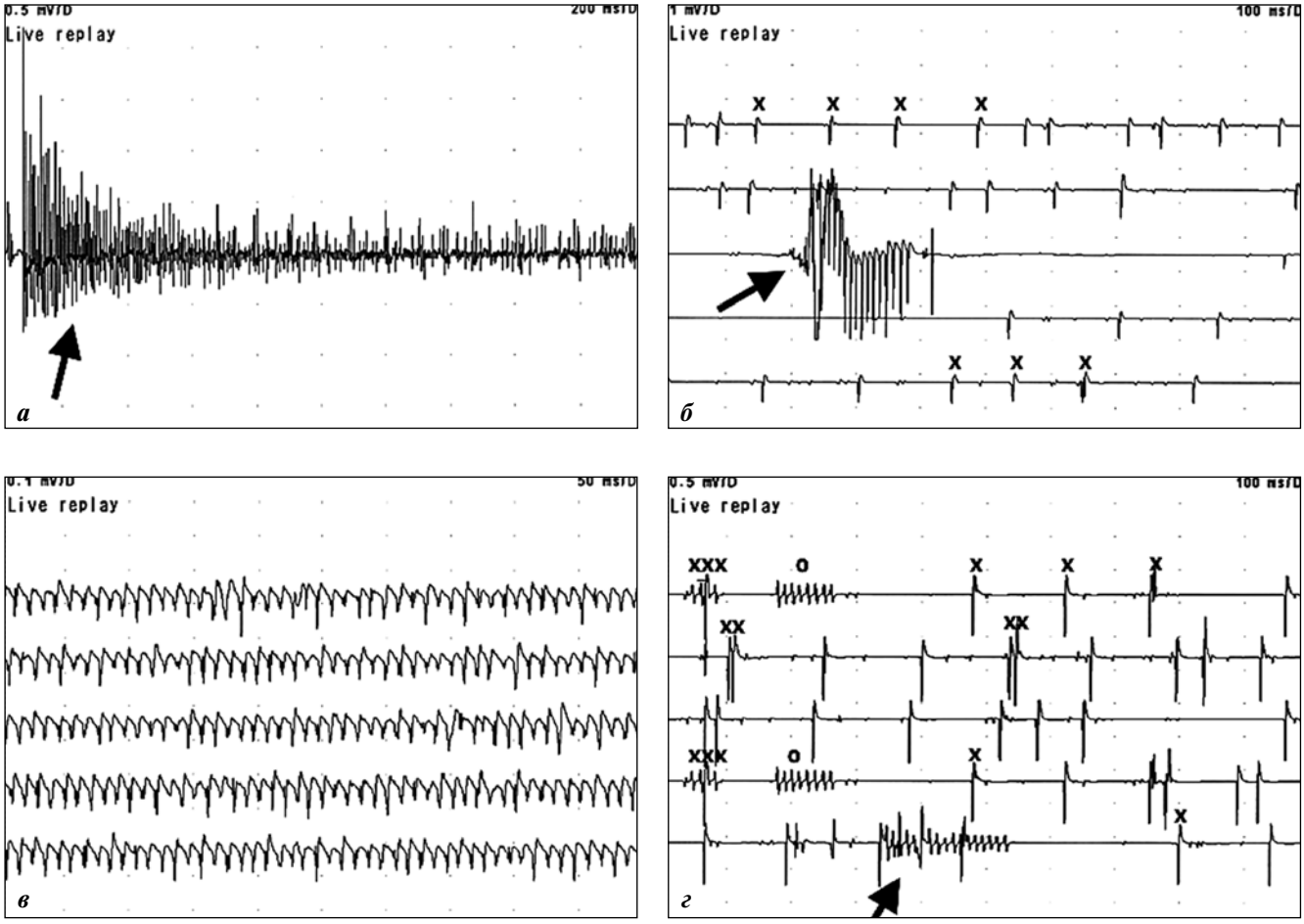


Рис. 2. *Нейромиотонические и миокимические разряды у пациентов с аутосомно-рецессивной аксональной нейропатией и нейромиотонией: а–г – варианты спонтанных нейромиотонических разрядов (стрелки), зарегистрированных в мышцах конечностей у пациентов № 1, 2 и 6; б, г – спонтанная активность повторных отдельных двигательных единиц (х) и миокимические разряды в виде дуплетов (хх), триплетов (ххх) и мультиплетов (о) у пациента № 4*

Fig. 2. *Neuromyotonic and myokymic discharges in patients with autosomal recessive axonal neuropathy and neuromyotonia: a–г – varying spontaneous neuromyotonic discharges (arrows) detected in limb muscles of patients No. 1, 2 and 6; б, г – spontaneous repeated activity of individual motor units (x) and double (xx), triple (xxx), and multiple (o) myokymic discharges in male patient No. 4*

ЭМГ-исследования у 66 % больных с АР-АНМ выявляются признаки аксональной моторной и сенсорной полинейропатии, а у 34 % может отмечаться изолированное поражение только моторных волокон [8, 10].

Клинически феномены гипервозбудимости периферических нервов в мышцах кистей характеризовались задержкой расслабления после произвольного сокращения и обнаружены в развернутой стадии болезни у всех больных. В отличие от истинной миотонии при АР-АНМ не происходит врабатывания, и задержка расслабления кисти сохраняется на том же уровне или даже нарастает по мере повторения произвольного движения (рис. 3).

Дифференциальная диагностика АР-АНМ представляет определенные сложности, так как нейрофизиологические и клинические проявления нейромиотонии и миокимии не имеют нозологической специфичности. В основе обсуждаемых феноменов в конечном итоге лежит нарушение функции ионных каналов периферических нервов независимо от того, является ли заболевание наследственным или аутоиммунным. При таких приобретенных состояниях, как синдром Исаакса, синдромы Морвана и крампи-фасцикуляции, паранеопластический синдром, при которых наблюдается нейромиотония, в большинстве случаев иммунологические исследования обнаруживают те или иные антитела, меняющие функцию ионных каналов [8, 11, 12]. При наследственных болезнях, сопровождающихся нейромиотонией и миокимией, гипервозбудимость периферических нервов происходит в результате генетических причин, точные механизмы которых до сих пор до конца не ясны [12]. Дифференциальный диагноз также следует проводить с другими наследственными болезнями: миотонической дистрофией 1-го типа, недистрофическими миотониями, дистальными СМА, аксональными моторными и сенсорными нейропатиями, наследственной парамиотонией, эпизодической атаксией 1-го типа,

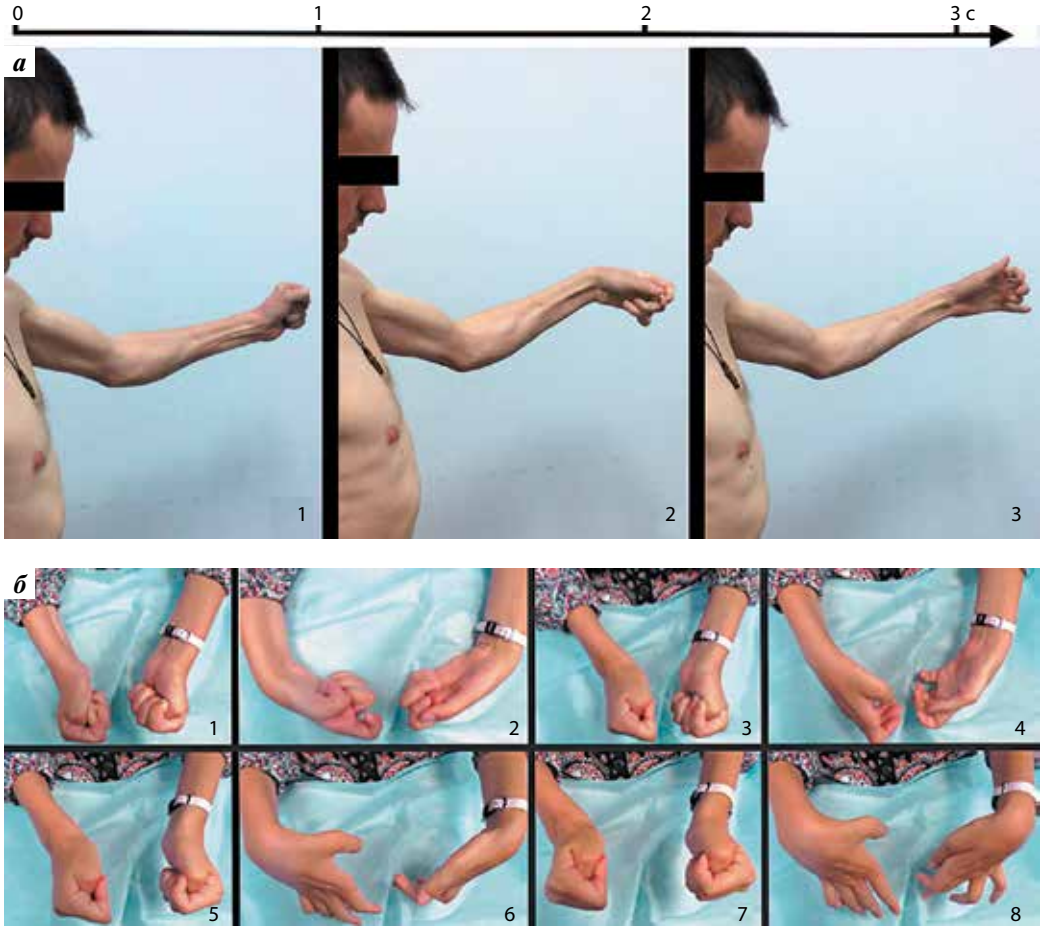


Рис. 3. *Клиническая оценка нейромиотонических феноменов у больных с аутосомно-рецессивной аксональной нейропатией и нейромиотонией: а – пациент № 4, 29 лет: 1 – максимальное сжатие кисти; 2, 3 – затруднение разжимания кисти; атрофия мышц предплечья и кисти, контрактура пальцев; б – пациентка № 1, 15 лет: 1–2 – скованность и задержка разгибания пальцев кисти, напоминающие «миотоническую задержку»; 3–8 – отсутствие врабатывания, характерного для истинной миотонии при повторных произвольных сокращениях кисти; контрактура пальцев*

Fig. 3. *Clinical assessment of neuromyotonic phenomena in patients with autosomal recessive axonal neuropathy and neuromyotonia: a – male patient No. 4, 29 years: 1 – maximal hand grip; 2, 3 – difficulty in hand unclenching; atrophy of forearm and hand muscles, finger contracture; б – female patient No. 1, 15 years: 1–2 – stiffness and delayed straightening of fingers similar to "myotonic delay"; 3–8 – absence of the warm-up phenomenon characteristic of true myotonia during repeated voluntary hand contractions; finger contracture*

болезнью Шварца–Джампела, болезнью периодических мышечных спазмов, при которых имеются фенотипически схожие проявления.

Нейромиотония – важный диагностический признак, но при этом регистрируется далеко не во всех случаях АР-АНМ [13]. Это может быть связано с тем, что на самых ранних стадиях болезни возбудимость нервов может не отличаться от нормы. Так, нейрофизиологически в 1 случае нейромиотония была подтверждена только через 10 лет после дебюта АР-АНМ [13]. Большую роль играет настороженность специалиста. При обследовании пациентов с неясными формами аксональных полинейропатий надо обязательно искать и оценивать спонтанные разряды несмотря на дискомфорт пациента. Так, у 19 больных в чешской популяции АР-АНМ до проведения генетического исследования только в 3 случаях выявлена нейромиотония при игольчатой ЭМГ, и только при повторном обследовании после положительного ДНК-теста нейромиотония была обнаружена уже у 17 пациентов [7]. Элекрофизиологически нейромиотония характеризуется спонтанными и повторяющимися сериями потенциалов двигательных единиц из дуплетов, триплетов и мультиплетов 2–60 Гц, а также нейромиотоническими разрядами 40–300 Гц [12]. У наших пациентов изменения регистрировались в мышцах как рук, так и ног, а у пациентки № 6 даже в подбородочной мышце. Связь генерализованной гипервозбудимости с функционально-структурной патологией мембраны аксонов периферических нервов доказана снижением нейромиотонии в ответ на региональную блокаду нерва лидокаином, блоком нервно-мышечной передачи при введении кураре, а также уменьшением мышечных симптомов при назначении карбамазепина или дифенилгидантоина (фенитоина), патологическая гипервозбудимость усиливалась при ишемии нерва [2].

Каким образом мутация в гене *HINT1* приводит к развитию аксональной нейропатии неизвестно. У нокаутных по *HINT1* гомозиотных и гетерозиготных мышей повышен риск развития индуцированной карциномы и спонтанной опухоли, но при этом не ясно, сопровождается ли это состояние развитием аксональной моторной нейропатии [10, 14]. Морфологический и нейрофизиологический анализы периферических нервов у мышей разного возраста не выявили дегенерации аксонов и нейромиотонии [15]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что у млекопитающих *HINT1* является «несущественным геном», что говорит о существовании альтернативных путей, определяющих недостаточность функции этого гена [8].

Результаты исследований последних лет продемонстрировали, что наследственная АР-АНМ – одна из наиболее распространенных форм АР-НМСН. Показано, что мутации в гене *HINT1* обнаруживаются у 10 % больных с АР-вариантами НМСН [7, 8].

Сегодня выявлены 12 разных мутаций в гене *HINT1*, приводящих к замене аминокислотной последовательности: p.Glu34Lys, p.Arg37Pro, p.His51Arg, p.His51Ffs*18, p.Gln62*, p.Cys84Arg, p.Gly89Val, p.Gly93Asp, p.Gln106*, p.His112Asn, p.His114Arg, p.Trp123*, у больных с сочетанием аксональной нейропатии и нейромиотонии. Кроме того, 4 мутации в гене *HINT1* (p.Cys84Arg, p.His51Arg, p.His51Ffs*18 и p.His114Arg) обнаружены у больных дистальной СМА без признаков нейромиотонии [10, 16]. По мнению исследователей, наличие изолированных симптомов дистальной моторной нейропатии может определяться как существованием разных вариантов болезни с мутациями в гене *HINT1*, так и возможностью более позднего возникновения симптомов нейромиотонии.

Больные с АР-АНМ обнаружены в 7 европейских странах: Греции, Болгарии, Сербии, Хорватии, Австрии, Бельгии и Италии. Наиболее распространенными мутациями *HINT1* в странах Центральной и Юго-Восточной Европы являются p.Arg37Pro, p.Cys84Arg и p.His112Asn [3, 6, 7]. В частности, исследование чешской популяции показало, что мутация p.Arg37Pro – самая частая у пациентов с наследственной нейропатией [7]. У большинства пациентов из Италии, Турции и Болгарии выявлена мутация p.His112Asn [6, 7]. В семье этнических китайцев из Канады обнаружены 2 ранее неописанные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии – p.[Gln62*] + [Gly93Asp] [6–8, 10, 16].

У большинства больных из Юго-Восточной Европы и Турции мажорной мутацией является миссенс-мутация c.110G>C (p.Arg37Pro), приводящая к замене аргинина на пролин в положении 37-й белковой молекулы [6, 7, 17]. В Греции обнаружено наибольшее число больных с этой мутацией, у которых она зарегистрированна в 95 % аллелей гена [7]. Несмотря на то, что нуклеотидная замена не нарушает сплайсинг, а аминокислотная замена находится в неконсервативной области белка, имеет значение возможное влияние данной мажорной мутации на функцию белкового продукта [18]. Показано, что в основе возникновения симптомов лежит нарушение посттрансляционного процессинга *HINT1*, что обусловливает нарушение функции других аминоацил-тРНК-синтетаз и накопление метаболитов, токсичных для периферической нервной системы [14].

Заключение

У всех 6 наблюдаемых нами неродственных пациентов впервые в России обнаружена и подтверждена редкая форма АР-АНМ. Заболевание характеризуется дебютом в I декаде жизни с развития дистальной, преимущественно моторной нейропатии с атрофией мышц стопы и голени, неуклонным прогрессированием и вовлечением в атрофический процесс мышц кисти и развитием контрактур пальцев, задержкой расслабления мышц кисти и нейромиотонией по результатам ЭМГ-исследования. Описанные симптомы совпадали с данными литературы и были расценены как характерные для АР-АНМ. При молекулярно-генетическом исследовании у всех больных обнаружена мутация p.Arg37Pro в гене *HINT1* в гомозиготном состоянии, что косвенно свидетельствует о том, что мутация является мажорной в российской популяции. Для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования мутаций в гене *HINT1* в группе больных с аксональными нейропатиями, у которых не обнаружено мутаций в известных генах, ответственных за возникновение АР-НМСН, и с дистальными СМА. Представленные данные требуют повышения настороженности неврологов, клинических нейрофизиологов и генетиков относительно возможного наличия мутации в гене *HINT1* для расширения представлений о механизмах болезни как основы поиска возможного лечения в будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lance J.W., Durke D., Pollard J. Neuromyotonia in the spinal form of Charcot – Marie – Tooth disease. Clin Exp Neurol 1979;16:49–56. PMID: 550956.
2. Hahn A.F., Parkes A.W., Bolton C.F., Stewart S.A. Neuromyotonia in hereditary motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(3):230–5. DOI: 10.1136/jnnp.54.3.230. PMID: 1851512.
3. Zimoń M., Baets J., Almeida-Souza L. et al. Loss-of-function mutations in *HINT1* cause axonal neuropathy with neuromyotonia. Nat Genet 2012;44(10):1080–3. DOI: 10.1038/ng.2406. PMID: 22961002.
4. Gilmour J., Liang N., Lowenstein J.M. Isolation, cloning and characterization of a low-molecular-mass purine nucleoside- and nucleotide-binding protein. Biochem J 1997;326(Pt 2):471–7. PMID: 9291120.
5. Weiske J., Huber O. The histidine triad protein Hint1 triggers apoptosis independent of its enzymatic activity. J Biol Chem 2006;281(37):27356–66. DOI: 10.1074/jbc.M513452200. PMID: 16835243.
6. Zimoń M., Battaloğlu E., Parman Y. et al. Unraveling the genetic landscape of autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth neuropathies using a homozygosity mapping approach. Neurogenetics 2015;16(1):33–42. DOI: 10.1007/s10048-014-0422-0. PMID: 25231362.
7. Lassuthova P., Brozkova D.S., Krutova M. et al. Mutations in *HINT1* are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. Neurogenetics 2015;16(1):43–54. DOI: 10.1007/s10048-014-0427-8. PMID: 25342199.
8. Peeters K., Chamova T., Tournev I., Jordanova A. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a *HINT*. Brain 2017;140 (4):868–77. DOI: 10.1093/brain/aww301. PMID: 28007994.
9. Horga A., Cottenie E., Tomaselli P.J. et al. Absence of *HINT1* mutations in a UK and Spanish cohort of patients with inherited neuropathies. J Neurol 2015;262(8):1984–6. DOI: 10.1007/s00415-015-7851-z. PMID: 26194197.
10. Zhao H., Race V., Matthijs G. et al. Exome sequencing reveals *HINT1* mutations as a cause of distal hereditary motor neuropathy. Eur J Hum Genet 2014;22(6):847–50. DOI: 10.1038/ejhg.2013.231. PMID: 24105373.
11. Jerath N.U., Shy M.E., Grider T., Gutmann L. A case of neuromyotonia and axonalmotor neuropathy: a report of a *HINT1* mutation in the United States. Muscle Nerve 2015;52(6):1110–3. DOI: 10.1002/mus.24774. PMID: 26182879.
12. Kucukali C.I., Kurtuncu M., Akcay H.I. et al. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes. Rev Neurosci 2015;26 (2):239–51. PMID: 25719304. DOI:10.1515/revneuro-2014–0066.
13. Caetano J.S., Costa C., Baets J. et al. Autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: a rare entity. Pediatr Neurol 2014;50(1): 104–7. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol. 2013.08.028. PMID: 24131582.
14. Su T., Suzui M., Wang L. et al. Deletion of histidine triad nucleotide-binding protein 1/PKC-interacting protein in mice enhances cell growth and carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(13): 7824–9. DOI: 10.1073/pnas.1332160100. PMID: 12810953.
15. Seburn K.L., Morelli K.H., Jordanova A., Burgess R.W. Lack of neuropathy related phenotypes in *HINT1* knockout mice. J Neuropathol Exp Neurol 2014;73(7): 693–701. DOI:10.1097/NEN. 0000000000000085. PMID: 24918641.
16. Rauchenzauner M., Frühwirth M., Hecht M. et al. A novel variant in the *HINT1* gene in a girl with autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: thorough neurological examination gives the clue. Neuropediatrics 2016;47(2):119–22. DOI: 10.1055/s-0035-1570493. PMID: 26760849.
17. Boaretto F., Cacciavillani M., Mostacciuolo M.L. et al. Novel loss-of-function mutation of the *HINT1* gene in a patient with distal motor axonal neuropathy without neuromyotonia. Muscle Nerve 2015;52(4): 688–9. DOI: 10.1002/mus.24720. PMID: 26059562.
18. Chou T.F., Sham Y.Y., Wagner C.R. Impact of the C-terminal loop of histidine triad nucleotide binding protein1 (Hint1) on substrate specificity. Biochemistry 2007;46 (45):13074–9. DOI: 10.1021/bi701244h. PMID: 17939685.

Статья поступила: 05.06.2017. **Принята в печать:** 06.09.2017.
Article received: 05.06.2017. **Accepted for publication:** 06.09.2017.

Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. Клиническое наблюдение

А.Ф. Муртазина[1], Е.С. Наумова[1], С.С. Никитин[1], Л.М. Борискина[2], А.В. Лагутин[3]

[1]Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;
[2]ООО «Нормодент Клиника центральная»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 13, стр. 13;
[3]ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

***Контакты:** Айсылу Фанзировна Муртазина aysylumurtazina@gmail.com*

Представлено клиническое наблюдение пациентки 40 лет с нарушением сознания, атаксией, асимметричным нижним парапарезом, гиперрефлексией. В связи с обнаружением по данным магнитно-резонансной томографии изменений головного и спинного мозга был поставлен диагноз стволового энцефалита Бикерстаффа и острого поперечного миелита. Позднее ввиду развившейся атрофии дистальных мышц верхних и нижних конечностей было проведено электронейромиографическое исследование, выявившее изолированное поражение моторных волокон и подтвердившее присоединение острой моторной аксональной нейропатии. Однократный курс внутривенного иммуноглобулина дал положительный эффект с регрессом симптомов и очаговых изменений при повторном магнитно-резонансном исследовании. Через 9 мес от дебюта болезни отмечено полное восстановление неврологического дефицита. Таким образом, был поставлен диагноз перекрестного синдрома стволового энцефалита Бикерстаффа, острого поперечного миелита и острой моторной аксональной нейропатии. Описанный случай может служить дополнительным подтверждением патогенетического сходства этих состояний.

***Ключевые слова:** синдром Гийена–Барре, стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит*

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-56-62

Bickerstaff brainstem encephalitis, acute transverse myelitis, and acute motor axonal neuropathy: diagnostic and treatment challenges in patients with concomitant syndromes. Clinical observation

A.F. Murtazina[1], E.S. Naumova[1], S.S. Nikitin[1], L.M. Boriskina[2], A.V. Lagutin[3]
[1]Medical Center "Practical Neurology"; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;
[2]Normodent Central Clinic; Build. 13, 13 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia;
[3]Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

We report a 40-year-old woman presented with consciousness disturbance, ataxia, asymmetrical limb weakness, hyperreflexia. Due to magnetic resonance imaging findings, the patient was diagnosed with Bickerstaff's brainstem encephalitis overlapped with acute transverse myelitis. Later she developed distal muscles atrophy and the electroneuromyographic study revealed axonal motor neuropathy, therefore acute motor axonal neuropathy was diagnosed. The patient underwent one course of intravenous immunoglobulin therapy with the regression of symptoms and magnetic resonance imaging changes. Nine months after symptoms onset, the patient has completely recovered. This overlapping case of Bickerstaff's brainstem encephalitis, acute transverse myelitis and acute motor axonal neuropathy provides further support that these conditions are part of the same spectrum.

***Key words:** Guillain–Barrė syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis, acute transverse myelitis*

Введение

Синдром Гийена–Барре (СГБ) – тяжелое аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, самая частая причина острого вялого тетрапареза [1, 2]. Заболеваемость СГБ в отдельных городах и субъектах России варьирует от 0,34 до 1,90 на 100 тыс. населения [1]. Выделяют 3 основные формы СГБ: острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, острую моторную и моторно-сенсорную аксональную нейропатию. Наряду с типичными вариантами СГБ в классификации представлены и такие атипичные формы, как синдром Миллера Фишера

(СМФ), фаринго-цервико-брахиальная форма и стволовой энцефалит Бикерстаффа (СЭБ) и др. [3]. Для СЭБ клинически характерно сочетание угнетения сознания, офтальмоплегии, атаксии и гиперрефлексии [4]. Сегодня аутоиммунный механизм развития СЭБ не вызывает сомнения: состояние в 23 % случаев ассоциировано с диареей, вызванной *Campylobacter jejuni* [5], или часто ассоциировано с инфекцией цитомегаловируса или *Mycoplasma pneumoniae* [1]. У 66–68 % пациентов с СЭБ выявляются анти-GQ1b IgG-антитела [5, 6].

Диагностические трудности возникают в случае наличия так называемых перекрестных синдромов (overlap-syndrome), когда у одного и того же больного одномоментно обнаруживаются клинические, биохимические, серологические и инструментальные признаки, характерные для 2 болезней или синдромов [7, 8]. В зарубежной литературе представлены клинические случаи перекрестных синдромов СГБ и СЭБ [5, 9, 10]. Присоединение к симптомам СЭБ вялого тетрапареза свидетельствует о возможном параллельном поражении периферических нервов за счет развития overlap-синдрома с СГБ, что утяжеляет течение СЭБ. Оказалось, что до 60 % случаев СЭБ ассоциированы с развитием СГБ и, как правило, с аксональными его формами [5]. Несмотря на редкость перекрестных аутоиммунных неврологических синдромов и тонкие различия в составляющих их патологических состояниях, всегда следует помнить об их существовании.

Острый поперечный миелит (ОПМ) – заболевание, характеризующееся развитием острого моторного, сенсорного и автономного дефицита, обусловленного локальным воспалительным поражением спинного мозга [11, 12]. В составе рассеянного склероза или какого-либо системного заболевания ОПМ рассматривается как один из клинических синдромов [13]. Однако в случаях развития клинически изолированного идиопатического ОПМ было высказано мнение о его дизиммунной природе [11, 14]. В 2002 г. рабочей группой по изучению поперечного миелита были разработаны и опубликованы критерии диагноза идиопатического ОПМ [15].

В контексте представляемого клинического случая СГБ и ОПМ рассматриваются в качестве дизиммунных состояний, перекрестных с СЭБ.

Клинический случай

Пациентка, 40 лет, находилась на лечении в неврологическом отделении на протяжении 3 мес (рис. 1). Заболевание дебютировало с жалоб на общую слабость и утомляемость в течение нескольких дней с последующим развитием чувствительных нарушений – онемения и ощущения стягивания в области бедер. Описанные

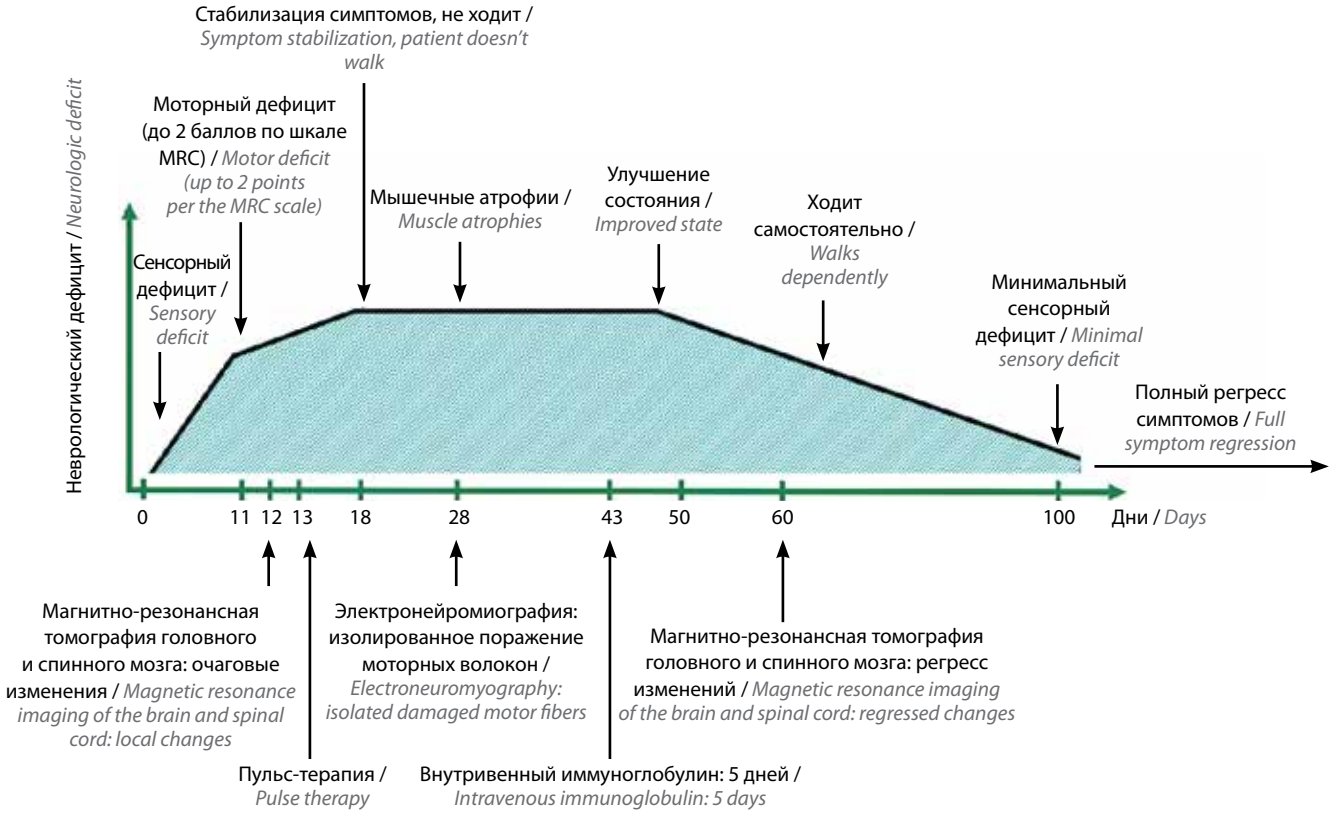


Рис. 1. *Схема клинического наблюдения пациентки с перекрестным синдромом стволового энцефалита Бикерстаффа, острого поперечного миелита и острой моторной аксональной нейропатии*

Fig. 1. *Clinical observation scheme for a female patient with concomitant syndromes of Bickerstaff's brainstem encephalitis, acute transverse myelitis, and acute motor axonal neuropathy*

чувствительные нарушения усугубились в течение нескольких дней, и к ним присоединились онемение стоп, нарушение мочеиспускания по типу задержки и ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря. Больная была осмотрена амбулаторно неврологом и урологом; урологическая патология исключена. С диагнозом радикулопатии пациентка продолжала работать с рекомендацией приема нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов центрального действия и витаминов группы В, без эффекта. Состояние продолжало ухудшаться: усугубились чувствительные расстройства, появились боли в ногах и жжение в стопах, развился парез правой нижней конечности. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного отдела позвоночника не обнаружено изменений, объясняющих состояние больной. На 11-й день от дебюта болезни остро развилась слабость в обеих ногах, пациентка не могла передвигаться без посторонней помощи. Бригадой скорой помощи доставлена в больницу с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения.

При осмотре в отделении интенсивной терапии пациентка предъявляла жалобы на головокружение, тошноту; отмечены сонливость, снижение критики к своему состоянию. В неврологическом статусе: снижение конвергенции глазных яблок с 2 сторон, мелкоразмашистый горизонтальный нистагм, отсутствие глоточного рефлекса, дисфония и дизартрия; снижение поверхностной и глубокой чувствительности в ногах и туловище до уровня ThX; тетрапарез с преимущественной слабостью мышц ног до 2 баллов по шкале MRC, мышечная гипотония и симметричное повышение сухожильных рефлексов с рук и ног, патологические стопные знаки с 2 сторон. Тазовые нарушения по типу задержки мочеиспускания и дефекации.

В общем и биохимическом анализах крови выявлено снижение уровня гемоглобина до 98 г/л, увеличение скорости оседания эритроцитов до 42 мм/ч, С-реактивного белка до 10,5 мг/л, повышение уровня глюкозы до 9,2 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина до 8 %. Определение уровня антител к ганглиозидам не выявило отклонений от нормы. При исследовании спинномозговой жидкости выявлена белково-клеточная диссоциация с повышением уровня белка до 0,8 г/л.

При МРТ головного мозга обнаружены очаговые изменения в медиальных отделах среднего мозга и моста с распространением на продолговатый мозг (рис. 2а),

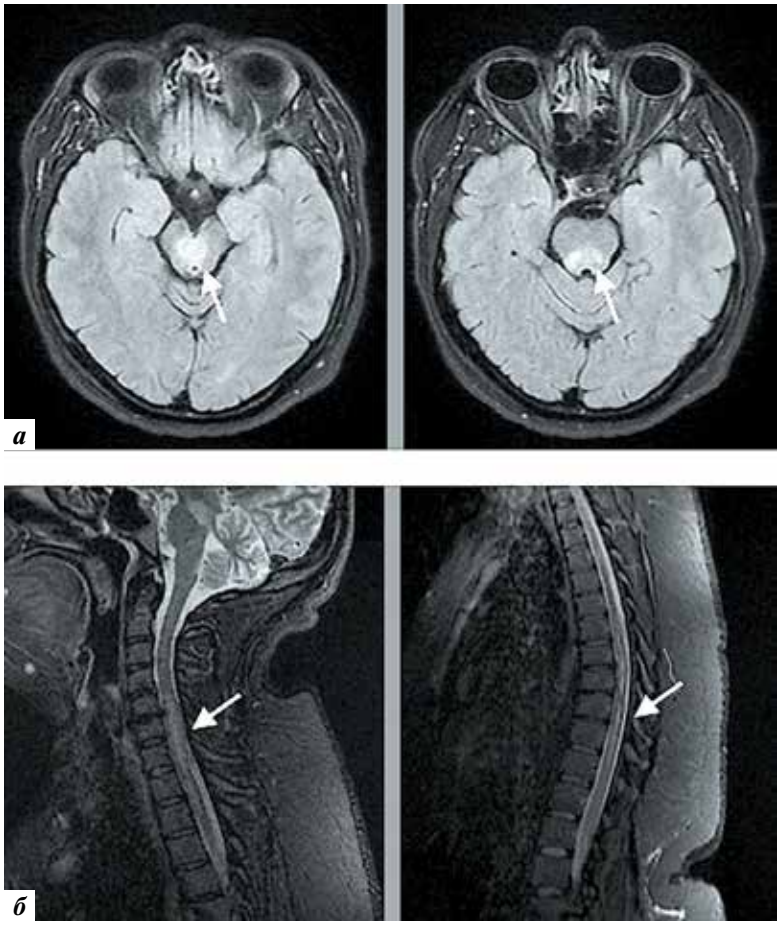


Рис. 2. *Очаговые изменения вещества головного (а) и спинного (б) мозга на магнитно-резонансных изображениях (указаны стрелками) на 12-е сутки от начала заболевания*

Fig. 2. *Magnetic resonance imaging (arrows) of local changes in the brain (a) and spinal cord (б) matter on day 12 after disease onset*

в связи с чем обсуждались объемное образование, метастазы в головной мозг и центральный понтинный миелинолиз. Консилиум нейрохирургов исключил онкологическую природу изменений на МРТ. По данным МРТ шейного и грудного уровней спинного мозга выявлены однотипные очаговые изменения спинного мозга (рис. 2б).

К 13-му дню от дебюта заболевания состояние пациентки расценено как аутоиммунное поражение ствола мозга, принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 7 дней. В связи с нейропатическими болями в ногах назначен прегабалин в дозе 300 мг/сут.

На 18-е сутки общее состояние пациентки стабилизировалось, когнитивные нарушения регрессировали, и она была переведена в отделение неврологии, где в статусе констатированы чувствительные и двигательные нарушения: сохранялись снижение поверхностной и глубокой чувствительности в ногах, тетрапарез с преимущественной слабостью мышц нижних конечностей до 3–4 баллов по шкале MRC, мышечная гипотония, повышение сухожильных рефлексов с ног, патологические стопные знаки с 2 сторон, а также обращено внимание на атрофии дистальных мышц рук и ног, в связи с чем было назначено электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование нервов и мышц конечностей.

На 28-е сутки от начала болезни и 17-й день от появления острого моторного дефицита по данным ЭНМГ-исследования выявлено аксональное изолированное поражение моторных волокон нервов ног, с помощью игольчатых электродов обнаружен текущий денервационный процесс с наличием спонтанной активности в передней большеберцовой, четырехглавой мышцах (умеренной выраженности) и общем разгибателе пальцев (малой выраженности); параметры потенциалов двигательных единиц были изменены по нейрогенному типу в четырехглавой мышце бедра и не рекрутировались в мышцах голени. Обнаруженные изменения при проведении ЭНМГ подтвердили предположения о сопутствующей острой моторной аксональной нейропатии.

Несмотря на характер течения болезни и присоединение к поражению ствола мозга, спинного мозга и аксонального процесса периферических нервов, отсутствие очевидного эффекта от терапии большими дозами глюкокортикостероидов, только после консилиума, на 40-й день болезни, была предположена возможность наличия у пациентки дизиммунного перекрестного синдрома из 3 синдромов (СЭБ, ОПМ и острой моторной аксональной нейропатии) с рекомендацией проведения терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в адекватных дозах.

На 43-и сутки болезни начата терапия рекомбинантным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг массы тела в сутки внутривенно капельно в течение 5 дней. Через 7 дней от начала лечения ВВИГ отмечен очевидный регресс неврологических симптомов, пациентка впервые за все время болезни смогла самостоятельно встать и сделать несколько шагов с опорой на ходунки. Через 10 дней удален мочевой катетер. Проводились общепринятые реабилитационные мероприятия.

В дальнейшем наблюдалось постепенное улучшение состояния: через 2 мес от начала болезни пациентка самостоятельно ходила, восстановилась болевая и тактильная чувствительность, сила мышц ног оставалась сниженной в дистальных отделах.

На 60-е сутки от дебюта заболевания при повторной МРТ головного и спинного мозга выявлена положительная динамика в виде полного регресса очаговых изменений (рис. 3).

На 101-е сутки от начала болезни пациентка была выписана из стационара с наличием в неврологическом статусе легкого нижнего дистального пареза, больше справа, двустороннего симптома Бабинского, снижения вибрационной чувствительности. При дальнейшем наблюдении через 6 мес после выписки отмечено полное восстановление неврологического дефицита.

Обсуждение

Особенностью представленного клинического наблюдения являются перекрытие симптомов поражения центральной и периферической нервной системы и постепенное восстановление неврологического дефицита в течение 3 мес от дебюта болезни после проведения патогенетической терапии ВВИГ. Несоответствие наблюдавшихся симптомов одному конкретному неврологическому заболеванию затруднило и отсрочило постановку правильного диагноза и начало адекватного лечения. В мировой литературе первые описания сочетания таких разных нозологических единиц, как СГБ и энцефалит, начали появляться с 1972 г. [16]. В последующем подобные синдромы стали называться перекрестными, что подразумевало перекрытие симптомов 2 и более заболеваний предположительно одной природы, таких как СГБ, СЭБ и СМФ [9, 17, 18]. Сегодня описаны разные сочетания перечисленных состояний как у взрослых, так и у детей [5, 9, 10, 19–21]. При обсуждении вопроса о перекрытии симптомов перечисленных форм дизиммунных расстройств обращено внимание на клиническую схожесть СЭБ и СМФ.

В 1956 г. M. Fisher описал 3 пациентов с триадой симптомов: офтальмоплегией, атаксией и арефлексией [22]. В связи с частым упоминанием в анамнезе перенесенной респираторной инфекции и выявляемой белково-клеточной диссоциацией в спинномозговой жидкости было сделано предположение о едином этиологическом факторе СМФ и СГБ. В 1957 г. E.R. Bickerstaff представил описание 8 пациентов с несколько отличной триадой симптомов: офтальмоплегией, атаксией и нарушением сознания, объединив их под понятием «стволовой энцефалит» [4]. Следует обратить внимание на то, что у 4 из 8 больных со «стволовым энцефалитом» была отмечена арефлексия, а у 1 из 3 пациентов, описанных M. Fisher, указано на нарушение сознания [23]. Несмотря

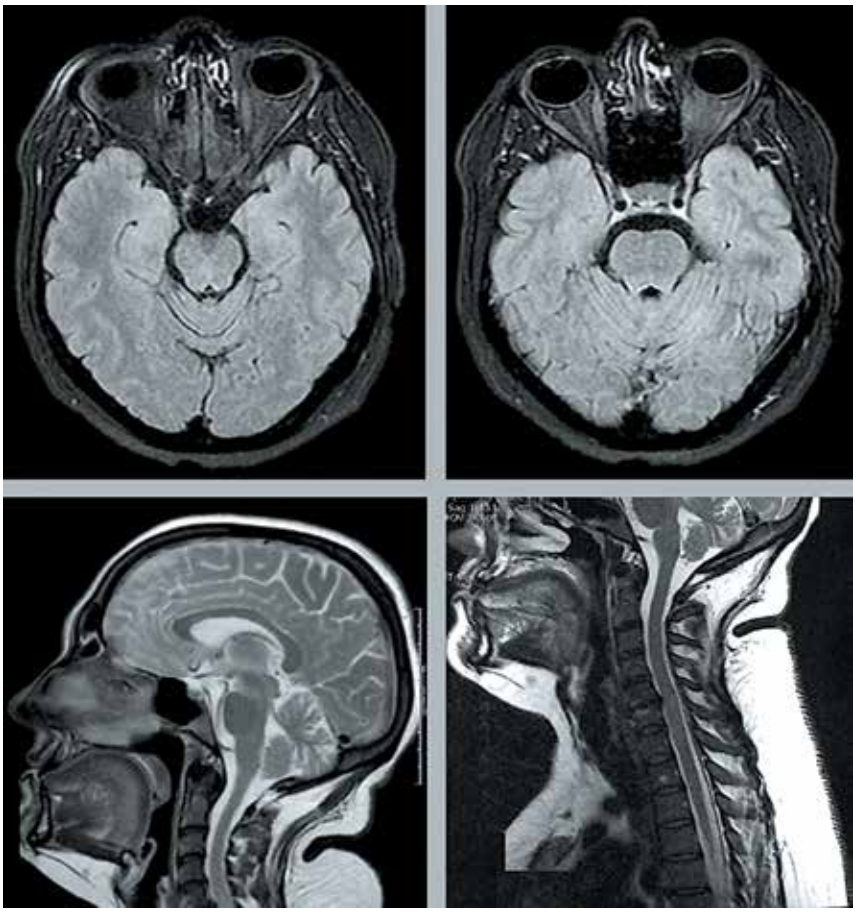


Рис. 3. *Полный регресс очаговых изменений на магнитно-резонансных изображениях головного и спинного мозга (60-е сутки от начала заболевания)*
Fig. 3. *Magnetic resonance imaging showing full regression of local changes in the brain and spinal cord (day 60 after disease onset)*

на клиническое и патогенетическое сходство СГБ, СМФ и СЭБ, долгое время большинство специалистов рассматривали СЭБ как самостоятельную нозологическую единицу. Согласно предложенной в 2014 г. классификации СГБ и СМФ [3] СЭБ определяется как подтип СМФ, протекающий с нарушением сознания. Сегодня не существует общепринятых критериев диагностики, кроме сформулированных при первом описании: прогрессирующая в течение 4 нед относительно симметричная наружная офтальмоплегия и атаксия, сочетающиеся с нарушением сознания или гиперрефлексией [1, 4].

Только в 30 % случаев СЭБ на магнитно-резонансных изображениях головного мозга обнаруживаются очаговые изменения в стволе мозга [5]. В литературе также можно встретить описание магнитно-резонансных признаков поражения не только ствола, но также шейного и грудного отделов спинного мозга [24, 25]. Мнения авторов о нозологии расходятся: одни считают, что подобные распространение и локализацию поражения следует рассматривать как атипичный вариант СЭБ [24], другие говорят об overlap-синдроме СЭБ и ОПМ [25]. Наблюдение сочетания ОПМ и СГБ также описаны в литературе [26, 27].

Аутоиммунную природу болезни в представленном случае можно предположить по следующим клинико-анамнестическим и диагностическим данным: острое начало, поэтапность вовлечения разных отделов центральной и периферической нервной систем, белково-клеточная диссоциация в спинномозговой жидкости, результаты МРТ и ЭНМГ-исследования [28]. В пользу дизиммунной природы болезни также говорит быстрый эффект терапии ВВИГ и регресс очаговых изменений по данным динамической МРТ головного и спинного мозга. Нарушение сознания, сонливость и атаксия являются признаками энцефалита, что в сочетании с изменениями при МРТ трактовались нами как СЭБ. Обнаружение очагового поражения спинного мозга на шейном и грудном уровнях объясняло развитие асимметричного тетрапареза, повышение сухожильных рефлексов, патологических стопных знаков и тазовых нарушений. При этом ряд признаков, а именно гипотония мышц конечностей, бульбарные нарушения и изолированное поражение моторных волокон по данным ЭНМГ не характерны для СЭБ или ОПМ шейного и грудного уровней. Поэтому предположение перекрестного синдрома СЭБ с ОПМ и СГБ у нашей пациентки представляется обоснованным. В литературе

имеется лишь 1 описание случая с подобным сочетанием симптомов и очаговыми изменениями на магнитно-резонансных изображениях головного и спинного мозга [24]. Обращает на себя внимание тот факт, что как и у обсуждаемой пациентки, офтальмоплегии в цитируемом случае не зарегистрировано. Вопрос об отсутствии аутоантител к ганглиозидам GM1 и GQ1b в нашем случае и их наличии у пациента G.L. Cuneo и соавт. остается открытым, хотя известно, что антитела к ганглиозидам при СЭБ обнаруживаются лишь в 66 % случаев [5, 6].

Несмотря на известную способность СЭБ самостоятельно регрессировать и отсутствие рандомизированных клинических исследований, пациентам с этой патологией и особенно в тяжелых случаях перекрестных синдромов рекомендуется проводить патогенетическую терапию [29]. С учетом единых патогенетических механизмов и частых перекрытий симптомов СЭБ, СМФ и СГБ представляется возможным экстраполирование принципов лечения СГБ на СЭБ и СМФ: не назначать глюкокортикоиды, проводить плазмаферез и терапию ВВИГ. Для случаев идиопатического ОПМ также нет доказанного терапевтического подхода. Обычно при ОПМ по-прежнему прибегают к внутривенному введению кортикостероидов [12, 14]. В 2015 г. предпринята попытка организации мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования – сравнения ВВИГ и стандартной терапии при ОПМ [30]. В связи с недостаточным числом пациентов, подходящих по критериям включения, проект был остановлен. Тем не менее в случае диагностики overlap-синдрома с СГБ рекомендуется придерживаться протокола лечения СГБ, а именно назначать ВВИГ или проводить плазмаферез [31–33].

Заключение

Целью настоящего сообщения является желание обратить внимание на возможность наличия перекрестных синдромов при дизиммунных поражениях нервной системы, в частности сочетания СЭБ с ОПМ и СГБ. Для установления диагноза и назначения соответствующего лечения аутоиммунных overlap-поражений центральной и периферической нервной системы необходимы осведомленность и настороженность во всех случаях стволового энцефалита и идиопатического поперечного миелита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия-Телеком, 2013. 312 с. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Intravenous immunotherapy in neurology. Moscow: Goryachaya liniya-Telekom, 2013. 312 p. (In Russ.)].
2. Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Том 2. М.: Региональная общественная организация инвалидов «Здоровье человека», 2014. 192 с. [Zavalishin I.A., Piradov M.A., Boyko A.N. Autoimmune diseases in neurology. Vol. 2. Moscow: Regional'naya obshchestvennaya organizatsiya invalidov "Zdorov'e cheloveka", 2014. 192 p. (In Russ.)].
3. Wakerley B.R., Uncini A., Yuki N. et al. Guillain–Barré and Miller Fisher syndromes – new diagnostic classification. Nat Rev Neurol 2014;10(9):537–44. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.138. PMID: 25072194.
4. Bickerstaff E.R. Brain-stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis. Br Med J 1957;1(5032):1384–7. PMID: 13436795.
5. Odaka M., Yuki N., Yamada M. et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain–Barré syndrome. Brain 2003;126(Pt 10):2279–90. DOI: 10.1093/brain/awg233. PMID: 12847079.
6. Ito M., Kuwabara S., Odaka M. et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. J Neurol 2008;255 (5):674–82. DOI: 10.1007/s00415-008-0775-0. PMID: 18274803.
7. Sejvar J.J., Kohl K.S., Gidudu J. et al. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2011;29(3):599–612. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.06.003. PMID: 20600491.
8. Mao Z., Hu X. Clinical characteristics and outcomes of patients with Guillain–Barré and acquired CNS demyelinating overlap syndrome: a cohort study based on a literature review. Neuroll Res 2014;36(12):1109–13. DOI: 10.1179/1743132814Y.0000000400. PMID: 24914906.
9. Yuki N., Wakabayashi K., Yamada M., Seki K. Overlap of Guillain–Barré syndrome and Bickerstaff's brainstem encephalitis. J Neurol Sci 1997;145 (1):119–21. PMID: 9073040.
10. Rho Y.I. Overlapping Guillain–Barré syndrome and Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with Epstein Barr virus. Korean J Pediatr 2014;57(10):457–60. DOI: 10.3345/kjp.2014.57.10.457. PMID: 25379047.
11. Kerr D.A., Ayetey H. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. Curr

Opin Neurol 2002;15(3):339–47. DOI: 10.1097/00019052-200206000-00019 . PMID: 12045735.
12. Kaplin A.I., Krishnan C., Deshpande D.M. et al. Diagnosis and management of acute myelopathies. Neurologist 2005;11(1):2–18. DOI: 10.1097/01.nrl.0000149975.39201.0b. PMID: 15631640.
13. Young J., Quinn S., Hurrell M., Taylor B. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence. Mult Scler 2009;15(11):1295–302. DOI: 10.1177/1352458509345906. PMID: 19812117.
14. Krishnan C., Kaplin A.I., Deshpande D.M. et al. Transverse Myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. Front Biosci 2004;9:1483–99. PMID: 14977560.
15. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 2002;59(4):499–505. PMID: 12236201.
16. Lidin-Janson G., Strannegard O. Two cases of Guillain–Barré syndrome and encephalitis after measles. Br Med J 1972;2(5813):572. PMID: 5032786.
17. Toshniwal P. Demyelinating optic neuropathy with Miller Fisher syndrome. The case for overlap syndromes with central and peripheral demyelination. J Neurol 1987;234(5):353–8. PMID: 3612209.
18. Urushitani M., Udaka F., Kameyama M. Miller Fisher–Guillain–Barré overlap syndrome with enhancing lesions in the spinocerebellar tracts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58(2):241–3. PMID: 7876862.
19. Sekiguchi Y., Mori M., Misawa S. et al. How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain–Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? Eur J Neurol 2016;23(6):1058–63. DOI: 10.1111/ene.12983. PMID: 26969889.
20. Han C., Wang Y., Jia J. et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis, Miller Fisher syndrome and Guillain–Barré syndrome overlap in an asthma patient with negative anti-ganglioside antibodies. BMC Res Notes 2012;5:295. DOI: 10.1186/1756-0500-5-295. PMID: 22698187.
21. Pegg E.J., Chhetri S.K., Lekwuwa U.G., Majeed T. An overlapping case of Miller Fisher syndrome, Bickerstaff's encephalitis, and the ASMAN variant of Guillain–Barré syndrome. Case Rep Neurol Med 2016;2016:1596850. DOI: 10.1155/2016/1596850. PMID: 27974981.
22. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med 1956;255(2):57–65. DOI: 10.1056/NEJM195607122550201. PMID: 13334797.
23. Ogawara K., Kuwabara S., Yuki N. Fisher syndrome or Bickerstaff's brainstem encephalitis? Anti-GQ1b IgG antibody syndrome involving both the peripheral and central nervous systems. Muscle Nerve 2002;26(6):845–9. DOI: 10.1002/mus.10246. PMID: 12451613.
24. Cuneo G.L., Grazzini I., Guadagni M. et al. An atypical Bickerstaff's brainstem encephalitis with involvement of spinal cord. Neuroradiol J 2016;29(5):396–9. DOI: 10.1177/1971400916665383. PMID: 27540012.
25. Solinsky R., Bunnell A.E. Rehabilitation of a patient with overlap of acute transverse myelitis and Bickerstaff's brainstem encephalitis: a case report. Spinal Cord Ser Cases 2016;2:15032. DOI: 10.1038/scsandc.2015.32. PMID: 28053734.
26. Carman K.B., Yimenicioglu S., Ekici A. et al. Co-existence of acute transverse myelitis and Guillain–Barré syndrome associated with Bartonella henselae infection. Paediatr Int Child Health 2013;33(3):190–2. DOI: 10.1179/2046905512Y.0000000044. PMID: 23930734.
27. Oliveira L.M., Cury R.G., Castro L.H., Nitrini R. Concomitant transverse myelitis and acute axonal sensory-motor neuropathy in an elderly patient. Case Reports Immunol 2017;2017:7289474. DOI: 10.1155/2017/7289474. PMID: 28785494.
28. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А., Сергеев Д.В. Электрофизиологические критерии прогноза при синдроме Гийена–Барре. Нервно-мышечные болезни 2012;(3):33–44. [Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A., Sergeev D.V. Electrophysiological criteria for the prognosis of the Guillain–Barré syndrome. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2012;(3):33–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-3-33-44.
29. Overell J.R., Hsieh S.T., Odaka M. et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD004761. DOI: 10.1002/14651858.CD004761.pub2. PMID: 17253522.
30. Absoud M., Gadian J., Hellier J. et al. Protocol for a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin versus standard therapy for the treatment of transverse myelitis in adults and children (STRIVE). BMJ Open 2015;5(5):e008312. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008312. PMID: 26009577.
31. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Intravenous immunoglobulin for Guillain–Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2014;(9):CD002063. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub6. PMID: 25238327.
32. Raphaël J.C., Chevret S., Hughes R.A., Annane D. Plasma exchange for Guillain–Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012;(7):CD001798. DOI: 10.1002/14651858.CD001798.pub2. PMID: 22786475.
33. Супонева Н.А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные. Нервно-мышечные болезни 2013;(1):26–33. [Suponeva N.A. Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: literature review and own experience. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2013;(1):26–34. (In Russ.)]. DOI:10.17650/2222-8721-2013-0-1-26-34.

Статья поступила: 21.09.2017. **Принята в печать:** 01.10.2017.
Article received: 21.09.2017. **Accepted for publication:** 01.10.2017.