

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Синдром верхней апертуры грудной
клетки**

**Клинические и эпидемиологические
особенности миастении на территории
Красноярского края**

**МРТ конского хвоста при хронической
воспалительной демиелинизирующей
полинейропатии**

**Доклиническое медико-генетическое
консультирование при боковом
амиотрофическом склерозе**

**Лечебно-диагностический процесс
при орфанном заболевании в России**

NEUROMUSCULAR

ТОМ 7 2 0 1 7

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.



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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

Цель издания – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

4 ^{ТОМ 7}
'17

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 М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

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

Нервно-мышечные болезни.
2017. Том 7. № 4. 1–64.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколер»

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)

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

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

The journal "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 publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.

The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.

FOUNDED IN 2011

4^{Vol. 7}
'17

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 M.A. Androsova

Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

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

If materials are reprinted in whole or in
part, reference must necessarily be made
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".
The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

The authors' point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)
Nervno-Myshechnye Bolezni.
2017. Volume 7. No 4. 1–64.

© 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, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, 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

А.Ф. Муртазина, С.С. Никитин, Е.С. Наумова

Синдром верхней апертуры грудной клетки: клинические и диагностические особенности. 10

М.А. Назарова, Е.Д. Благовещенский, В.В. Никулин, М.В. Митина

Транскраниальная магнитная стимуляция с электроэнцефалографией: методология, экспериментальные и клинические возможности. 20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Э.Д. Гасымлы, Н.В. Исаева, С.В. Прокопенко, Ю.Н. Андон

Эпидемиологические и клинические особенности миастении на территории Красноярского края 33

О.Ю. Фоменко, Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов, С.В. Белоусова

Нормативные показатели функционального состояния мышц запирающего аппарата прямой кишки по данным нейрофизиологического исследования. 39

А.Ф. Василенко, М.В. Шестакова, И.В. Кочетков, М.И. Карпова

Магнитно-резонансная томография конского хвоста при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии 44

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Ю.А. Шпилюкова, А.А. Рослякова, М.Н. Захарова, С.Н. Иллариошкин

Доклиническое медико-генетическое консультирование при боковом амиотрофическом склерозе. 50

ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕВРОЛОГИИ

Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок, С.Н. Жулев

Деонтологические аспекты бокового амиотрофического склероза 56

С.И. Куцев

Путь пациента с редким диагнозом: нормативные документы и организация лечебно-диагностического процесса при орфанном заболевании в Российской Федерации 61

Contents

LECTURES AND REVIEWS

A.F. Murtazina, S.S. Nikitin, E.S. Naumova

Thoracic outlet syndrome: clinical and diagnostic features 10

M.A. Nazarova, E.D. Blagoveschenskiy, V.V. Nikulin, M.V. Mitina

Transcranial magnetic stimulation with electroencephalography: methodology, applications for research and clinics 20

ORIGINAL REPORTS

E.D. Gasymlly, N.V. Isaeva, S.V. Prokopenko, Yu.N. Andon

Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia in the Krasnoyarsk region 33

O.Yu. Fomenko, Yu.A. Shelygin, A.Yu. Titov, S.V. Belousova

Standard characteristics of functional state of the rectal obturator muscles obtained from neurophysiological examination 39

A.F. Vasilenko, M.V. Shestakova, I.V. Kochetkov, M.I. Karpova

Magnetic resonance imaging of the cauda equina in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 44

CLINICAL CASE

Yu.A. Shpilyukova, A.A. Rosliakova, M.N. Zakharova, S.N. Illarionov

Presymptomatic genetic counseling in amyotrophic lateral sclerosis 50

DEONTOLOGICAL PROBLEMS OF NEUROLOGY

T.M. Alekseeva, V.S. Demeshonok, S.N. Zhulev

Deontological aspects of the amyotrophic lateral sclerosis 56

S.I. Kutsev

Path of a patient with a rare diagnosis: regulatory documents and organization of the process of treatment and diagnosis of an orphan disease in the Russian Federation 61

Синдром верхней апертуры грудной клетки: клинические и диагностические особенности

А.Ф. Муртазина, С.С. Никитин, Е.С. Наумова

Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

Контакты: Айсылу Фанзирова Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

С тех пор как был введен термин «синдром верхней апертуры грудной клетки» (thoracic outlet syndrome, TOS), не прекращаются споры о правомерности такого диагноза, его дефинициях, возможной диагностике и лечении. Заинтересованность разных анатомических структур обуславливает многообразие клинических вариантов. Факт поражения плечевого сплетения при наиболее частом варианте болезни — нейрогенном — редко удается подтвердить инструментально. За 60 лет поисков «золотого стандарта» диагностики TOS накопилось большое количество публикаций. В обзоре уделено внимание клиническим проявлениям нейрогенного варианта, а также рассмотрены методы инструментальной диагностики этой патологии.

Ключевые слова: синдром верхней апертуры грудной клетки, нейрогенный TOS, артериальный TOS, венозный TOS, межлестничное пространство, реберно-ключичное пространство, субпекторальное пространство

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-10-19

Thoracic outlet syndrome: clinical and diagnostic features

A.F. Murtazina, S.S. Nikitin, E.S. Naumova

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

Since the term "thoracic outlet syndrome" (TOS) has been introduced, there have been disputes about the accuracy of the diagnosis, definition, diagnostic workup and treatment of this condition. Existing clinical variants include involvement of blood vessels and nerve fibers. Neurogenic TOS, consisting of the brachial plexus compression, is the most common variant of TOS, which is also the most hardly proven by physical findings, imaging or electrodiagnostic studies. A long history of searching the "gold standard" for TOS diagnosis has led to a large number of publications. The current paper reviews the symptoms and diagnostic approaches to the neurogenic TOS.

Key words: thoracic outlet syndrome, neurogenic TOS, arterial vascular TOS, venous vascular TOS, interscalene space, costoclavicular space, subpectoral space

Введение

Первые упоминания о состояниях, сегодня рассматриваемых как синдром верхней апертуры грудной клетки (thoracic outlet syndrome, TOS), относятся ко II веку нашей эры [1, 2], однако этот термин был введен R.M. Peet и соавт. в 1956 г. [3]. Несмотря на больше чем полувековую историю изучения данной патологии, до сих пор нет единого мнения не только о диагностических и лечебных подходах, но даже о правомерности существования самого термина [4–6].

Сегодня под TOS подразумевают симптомокомплекс, характеризующийся болью, парестезиями, слабостью и/или дискомфортом в верхней конечности, связанными со сдавлением нервов плечевого сплетения и/или сдавлением/стенозом подключичных сосудов в области верхней апертуры грудной клетки [7–12]. В верхней апертуре как анатомическом образовании

выделяют 3 области, в которых чаще всего компримируются сосудистый и нервный пучки (рис. 1): пространство между лестничными мышцами (так называемое межлестничное пространство), реберно-ключичное и субпекторальное пространства. В зависимости от области и преимущественного сдавления нервных или сосудистых структур ведущие симптомы TOS могут различаться. Независимо от этого, все проявления объединены в один симптомокомплекс в связи с локализацией, что нашло отражение в названии синдрома.

Обзор посвящен диагностике нейрогенного TOS, частого и при этом самого спорного варианта болезни. Поиск в базе PubMed обзоров по запросу «diagnosis of thoracic outlet syndrome» обнаружил 92 англоязычных публикации и только 1 обзор на русском языке [13]. Большая часть отечественных публикаций посвящена хирургическому лечению TOS.



Рис. 1. Три области, в которых чаще компримируются сосудистый и нервный пучки: пространство между лестничными мышцами (так называемое межлестничное пространство), реберно-ключичное и субпекторальное пространства

Fig. 1. Three areas where the vascular and nerve plexuses are usually compressed: the space between the scalene muscles (so-called interscalene space), costoclavicular and subpectoralis spaces

Классификация и эпидемиология синдрома верхней апертуры грудной клетки

Предложены разные классификации TOS, из которых самой популярной является разделение синдрома в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс структур, входящих в верхнюю апертуру [8, 9, 14, 15], на основании чего выделяют 4 основных варианта: артериальный, венозный, нейрогенный и смешанный сосудисто-нейрогенный (табл. 1). Нейрогенный тип TOS подразделяют на истинный нейрогенный (когда поражение нервных структур подтверждается клинически или данными инструментальных исследований) и спорный нейрогенный (neurogenic disputed, когда при наличии жалоб на чувствительные нарушения они никак не подтверждаются объективно). Некоторые авторы также выделяют 5-й вариант — травматический нейроваскулярный TOS [16].

В 95 % всех случаев TOS наблюдается нейрогенный вариант, в 3 % — венозный и лишь в 1 % — артериальный [8, 11, 15, 17]. В составе нейрогенного на долю случаев истинного TOS приходится всего 1 %, распространенность которого составляет 1:1 000 000, частота спорного TOS достигает 80:1000 [7, 8, 17], причем чаще патология встречается у женщин в возрасте 20–40 лет [17].

Этиология синдрома верхней апертуры грудной клетки

Обычно TOS развивается вследствие сдавления плечевого сплетения и/или подключичных сосудов. Предрасполагающие факторы компрессии сосудисто-нервного пучка в области верхней апертуры грудной

клетки можно объединить в 2 большие группы: врожденные и приобретенные [10, 18, 19].

Врожденные факторы включают костные (добавочное шейное ребро, удлиненный поперечный отросток VII шейного позвонка) и фиброзные (поперечно-реберные, реберно-реберные связки) аномалии (рис. 2). От шейного ребра удлиненный поперечный отросток отличается отсутствием поперечно-реберного сустава [20]. В общей популяции перечисленные аномалии встречаются в 0,01–0,50 % случаев, а при TOS — в ~10 % [21]. Следует подчеркнуть, что их наличие не обязательно ведет к развитию TOS (например, 90 % обнаруженных добавочных шейных ребер бессимптомно) [18, 20]. Часто при развитии TOS врожденные аномалии сочетаются с травматическими нарушениями или проявляются при изменениях осанки и состояния мышц. Врожденная анатомическая особенность верхней апертуры грудной клетки — лишь один из многочисленных предрасполагающих факторов развития TOS.

Приобретенные причины объединяют так называемые функциональные, посттравматические факторы и вторичное поражение сосудистого нервного пучка вследствие таких состояний, как опухоль верхушки легкого или лимфаденомегалия [18, 22]. По данным ряда авторов, посттравматические причины составляют до 2/3 случаев TOS [23, 24]. К развитию TOS могут привести переломы ключицы, однократные или повторные травмы плеча, повреждения шейного отдела позвоночника. Диагностическим критерием считается развитие симптомов TOS в течение 2 лет после



Рис. 2. Компьютерно-томографическое изображение костных аномалий верхней апертуры грудной клетки: слева стрелка указывает на добавочное шейное ребро, справа — на удлиненный поперечный отросток VII шейного позвонка

Fig. 2. Computed tomography image of bone abnormalities of the thoracic outlet: an arrow on the left points to an additional cervical rib, an arrow on the right — to an elongated transverse process of the VII cervical vertebra

Таблица 1. Основные характеристики TOS
Table 1. Main characteristics of TOS

Вариант TOS TOS type	Эпидемиология Epidemiology	Этиология Etiology	Симптомы Symptoms	Объективные данные Objective data	Инструментальная диагностика Instrumental diagnosis
Нейрогенный Neurogenic	>95 % всех случаев TOS; 2 подтипа: истинный (1 %) и спорный; у женщин в 4 раза чаще; чаще односторонний >95 % of all TOS cases; 2 subtypes: pure (1 %) and disputed; 4 times more common in women; usually one-sided	Врожденные анатомические особенности (шейное ребро, аномалии I ребра или лестничной мышцы); травма; неправильная осанка или особенности телосложения (длинная шея с покатыми плечами); сочетание перечисленных факторов Congenital anatomical traits (cervical rib, abnormalities of the 1st rib or scalene muscles); injury; bad posture or specific built (long neck with sloping shoulders); combination of the above factors	Более чем в 90 % случаев: парестезии и боли локализации, соответствующие пораженным нервам (верхний и нижний тип поражения плечевого сплетения); слабость в верхней конечности; боли в шее, затылочной области In more than 90 % of cases: paresthesias and location pains corresponding to the involved neural structures (upper and lower types of brachial plexus compression) weakness in the upper limb; neck and occipital region pain	Напряжение мышц: лестничных, трапециевидной, передней грудной стенки; гипертрофия лестничной мышцы; симптом Тинеля в области плечевого сплетения; снижение поверхностной чувствительности; положительные провокационные тесты; атрофия мышц тенара или гипотенара Muscle tension: scalene muscle, trapezius, frontal thoracic wall; scalene muscle hypertrophy; Tinel's sign at the brachial plexus; decreased surface sensitivity; positive provocation tests; thenar and hypothenar muscle atrophy	Визуализация и электромиография в целях дифференциального диагноза; электромиография имеет низкую специфичность и чувствительность Visualization and electromyography for differential diagnosis; electromyography has low specificity and sensitivity
Венозный, в том числе синдром Педжета—Шреттера Venous, including Paget—Schroetter syndrome	2–3 % всех случаев TOS; 1–11:100 000; чаще у лиц молодого трудоспособного возраста (особенно у спортсменов, рабочих) 2–3 % of all TOS cases; 1–11:100 000; usually in young people, performing hard physical work (especially, in athletes, manual laborers)	Может быть идиопатическим; повторяющаяся чрезмерная физическая активность при предрасположенности к компрессии; состояния, приводящие к венозному стазу и гиперкоагуляции; врожденное сужение устья полый вены; неправильная осанка, особенности телосложения Can be idiopathic; repeated physical activity accompanied by predisposition for compression; states leading to venous stasis and hypercoagulation; congenital narrowed vena cava entry; bad posture or specific built	Окклюзия вены может протекать бессимптомно; отек верхней конечности с ощущением тяжести, болью при нагрузках, парестезии; редко боль в шее и головная боль Partial occlusion of a vein can be asymptomatic; upper limb edema with a feeling of heaviness, pain during physical activity, paresthesias; rarely, neck pain and headache	Отек верхней конечности; цианоз; расширение поверхностной венозной сети; неврологические признаки вторичны Upper limb edema; cyanosis; expansion of the surface venous network; neurological signs are secondary	Ультразвуковое исследование вен; контрастная венография; компьютерная и магнитно-резонансная венография; у лиц с рецидивирующим венозным TOS необходима оценка коагуляции Venous ultrasound; contrast venography; computed and magnetic resonance venography; in patients with recurrent venous TOS, coagulation must be evaluated

Окончание табл. 1
End of table 1

Вариант TOS TOS type	Эпидемиология Epidemiology	Этиология Etiology	Симптомы Symptoms	Объективные данные Objective data	Инструментальная диагностика Instrumental diagnosis
Артериальный Arterial	2–3 % всех случаев TOS; нет различий по полу, возрасту; чаще односторонний 2–3 % of all TOS cases; no differences in sex, age; usually one-sided	Наиболее частая причина – добавочное шейное ребро (до 85 % всех причин); значительные костные аномалии в области верхней апертуры грудной клетки; деформация I ребра; гипертрофия передней или средней лестничной мышцы; фиброзные изменения лестничных мышц The most common cause is an additional cervical rib (up to 85 % of all causes); significant bone abnormalities in the area of the thoracic outlet; 1st rib deformity hypertrophy of the anterior or middle scalene muscle; fibrous changes of the scalene muscles	Течение бессимптомное при хронической форме; боль и парестезии в кисти, похолодание и побледнение кожи верхней конечности Asymptomatic chronic form; pain and paresthesias in the hand; cold and pale skin of the upper limb	Усиленная пульсация надключичной артерии; шум в надключичной области; побледнение кожи кисти; отсутствие пульса на лучевой артерии; при окклюзии артерии ишемия верхней конечности вплоть до гангрены; неврологические признаки вторичны Increased pulsation of the supraclavicular artery; noise in the supraclavicular region; pale skin on the hand; absence of pulse in the radial artery; artery occlusion leads to upper limb ischemia up to gangrene; neurological signs are secondary	Рентгенография; ультразвуковое исследование; ангиография; компьютерная и магнитно-резонансная ангиография; позиционные пробы увеличивают чувствительность методов X-ray examination; ultrasound examination; computed and magnetic resonance angiography; positional tests improve sensitivity of the methods

Примечание. Здесь и в табл. 2: TOS – thoracic outlet syndrome, синдром верхней апертуры грудной клетки.

Note. Here and in Table 2: TOS – thoracic outlet syndrome.

получения травмы [10]. Например, фиброз передней лестничной мышцы, развившийся после ее повреждения, может быть причиной компрессии плечевого сплетения.

«Функциональные» причины TOS, особенно такие как поструральные нарушения и изменения тонуса мышц шеи, являются самыми частыми, но при этом спорными при формулировке диагноза. Сутулые худощавые люди с покатыми плечами больше подвержены сдавлению плечевого сплетения в виду сужения реберно-ключичного пространства.

Показано, что мышцы верхней апертуры, а именно вспомогательные дыхательные мышцы, в основном состоят из волокон 1-го типа и способны находиться в состоянии длительного напряжения [25]. Интересен тот факт, что при TOS представленность мышечных волокон 1-го типа в передней лестничной мышце возрастает с 70 до 85 % [25]. Чрезмерное физическое и эмоциональное напряжение, неблагоприятные психосоциальные условия способствуют длительному непроизвольному напряжению определенных групп мышц, что приводит к их гипертрофии. В частности, гипертрофия передней лестничной мышцы может быть причиной компрессии плечевого сплетения.

Клинические проявления синдрома верхней апертуры грудной клетки

Основные варианты TOS различают по клиническим признакам. При продолжительном преходящем сдавлении подключичной *артерии* развивается хроническая ишемия руки, что может проявляться парестезиями, онемением, побледнением кожи, асимметрией температуры кисти, преходящей слабостью в верхней конечности, уменьшением кровенаполнения дистальных сосудов вплоть до отсутствия пульса, однако чаще встречается единственный симптом — так называемая перемежающаяся хромота в верхней конечности [26, 27]. Симптомы долгое время могут оставаться маловыраженными и не обращать на себя внимание. При остром тромбозе или эмболии артерии на 1-е место выходят острая боль и побледнение верхней конечности. Диагностика артериального TOS преимущественно радиологическая: рентгенография, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МР) ангиография, ультразвуковое (УЗ) доплеровское исследование.

Частный вариант *венозного* TOS при тромбозе подключичной вены получил название синдрома Педжета — Шреттера [26, 28, 29]. Неокклюзирующий тромбоз подключичной вены может быть бессимптомным или проявляться только при определенном положении верхней конечности. При окклюзии симптомы очевидны и включают диффузный отек верхней конечности, цианоз и боль. Для постановки диагноза полученные объективные данные необходимо сопоставить

с результатами лучевых методов исследования, в первую очередь дуплексного сканирования вен верхней конечности. Если УЗ-исследование (УЗИ) неинформативно, могут быть применены КТ- и МР-флебография [29]. Как и при артериальном TOS, при венозном варианте диагностическая ценность лучевых методов возрастает при использовании поструральных проб.

Условное подразделение *нейрогенного* TOS на истинный и спорный основано на обнаружении/отсутствии объективных клинических данных [7—11, 14, 16, 18, 26]. Для *истинного* варианта обязательно наличие поражения плечевого сплетения при объективном осмотре и отклонений по данным электрофизиологического исследования. Клинические признаки включают атрофию мышц кисти и предплечья, начинающуюся, как правило, с мышц гипотенара и имеющую медленно прогрессирующий характер по данным анамнеза [18]. При неврологическом осмотре также можно выявить гипестезию локтевой стороны кисти и реже медиальной поверхности предплечья. Истинный нейрогенный TOS практически всегда связан с какой-либо костной аномалией — наличием шейного ребра или гипертрофированным поперечным отростком VII шейного позвонка. Развитие истинного нейрогенного TOS с двух сторон, в отличие от спорного, встречается редко [26].

Многообразие симптомов *спорного* TOS определяет важность выделения клинических критериев постановки диагноза. К самым частым жалобам при спорном TOS относятся боль (88 %), онемение (98 %) и слабость мышц (55 %) всей верхней конечности [11, 18]. Эти симптомы могут наблюдаться в покое, однако чаще провоцируются и усиливаются при определенном ее положении, в частности при подъеме выше уровня плеча или при удержании тяжелых предметов в вытянутой вниз руке [16, 18]. Боль и чувствительные нарушения чаще распространяются по локтевой стороне кисти, что является важным клиническим признаком нейрогенного TOS [10]. Также пациента могут беспокоить боли в области подмышечной ямки, в шее, плече, нередко обусловленные мышечно-тоническими нарушениями [18].

Продолжаются споры о связи поражения верхнего ствола плечевого сплетения при TOS с такими симптомами, как парестезии и боли в проксимальных отделах верхней конечности и их распространение по лучевой стороне предплечья и кисти. Это позволяет ряду авторов выделять типы TOS по степени вовлечения стволов плечевого сплетения [7, 9, 30], но при этом есть мнение, что поражение верхних структур плечевого сплетения встречается крайне редко [18].

Объективный осмотр играет большую роль в диагностике спорного TOS. Несмотря на отсутствие патогномоничных признаков, подробный неврологический осмотр позволяет дифференцировать нейрогенный TOS и иные компрессионные синдромы.

В первую очередь следует обратить внимание на особенности телосложения пациента. Классическим фенотипом больного TOS является сочетание длинной шеи с покатыми плечами. Также следует оценить осанку пациента, положение лопаток, особенно при движении руками и физических нагрузках.

Беспокоящие пациента симптомы могут быть спровоцированы пальпацией надключичной области (положительный тест Morley) [10, 12, 18].

Ограничения движений руками, связанные с перенапряжением мышц или неправильной осанкой, выявляются при исследовании объема активных и пассивных движений верхних конечностей. Обязательной частью осмотра является оценка силы всех групп мышц по шкале MRC, по возможности с использованием динамометра [12, 31].

Кроме стандартного неврологического осмотра с оценкой чувствительной и двигательной сфер, при подозрении на TOS рекомендуется проведение провокационных тестов [7, 30, 32, 33]. К ним относятся проба Эдсона, разные маневры, уменьшающие реберно-ключичное пространство, гиперабдукционная проба (тест Райта), тест EAST (elevated arm stress test). Недостатком всех перечисленных и прочих тестов, а также провокационных проб является их низкая специфичность и чувствительность [34, 35]. Данные многих исследований показали недостоверность классических провокационных тестов и часто ложноположительные результаты их использования у здоровых лиц [36] или у пациентов с другой патологией, например с синдромом карпального канала [35].

Инструментальная диагностика

Впервые возможность обнаружения отклонений при TOS методами электрофизиологической медицины (электромиография) продемонстрирована R.W. Gilliatt и соавт. в 1970–1978 гг. [37]. Были даже сформулированы электрофизиологические критерии TOS, включавшие снижение амплитуды М-ответа срединного нерва и потенциала действия нерва для сенсорных волокон локтевого нерва при нормальных параметрах амплитуды М-ответа локтевого нерва и сенсорного ответа срединного нерва. Однако обоснованность этих критериев в последующем не подтвердилась [38]. Анализ F-волн и соматосенсорных вызванных потенциалов также не показал достаточной чувствительности и специфичности при TOS [17, 39].

Поиски информативных электрофизиологических параметров для объективизации TOS продолжаются. Так, в 1998–2004 гг. было неоднократно показано, что при истинном нейрогенном TOS выявляется нарушение проведения по медиальному кожному нерву предплечья (как правило, в виде асимметрии амплитуды сенсорных ответов) [40, 41]. В 1999 г. предложена методика исследования блока проведения при монополярной игольчатой стимуляции корешка C8

с регистрацией ответов с мышц тенара и гипотенара [42, 43]. Инвазивность процедуры ограничила ее внедрение в клиническую практику.

Таким образом, сегодня по-прежнему нет общепринятых электрофизиологических критериев диагностики нейрогенного TOS. Электромиографию при подозрении на TOS следует рассматривать лишь как дифференциально-диагностический метод.

Визуализация. Последние годы МР-томография (МРТ) все чаще применяется для визуализации плечевого сплетения при различных наследственных и приобретенных состояниях [44, 45]. В России рутинная МР-визуализация нервных стволов в целях диагностики и дифференциальной диагностики по-прежнему используется недостаточно. Однако правильная постановка задачи и методически адекватно проведенное МР-исследование могут значительно помочь клиницисту, особенно при отсутствии электрофизиологических изменений [23, 46, 47]. Информативность МРТ в диагностике TOS возрастает при ее выполнении с позиционными пробами и провокационными тестами [47–49].

В отдельных исследованиях показана низкая чувствительность и специфичность МРТ по сравнению с обнаруженными аномалиями при хирургическом вмешательстве [50]. КТ обладает более высокой чувствительностью при поиске таких костных аномалий как добавочное шейное ребро, аномалии I ребра, удлиненный поперечный отросток VII шейного позвонка, старые переломы ключицы. В 30 % случаев добавочное шейное ребро соединяется с I ребром посредством образования истинного сустава либо хрящевой ткани [11]. В 70 % случаев добавочные ребра не срастаются с I ребром и имеют свободный конец, но при этом, как правило, обнаруживается фиброзная перемычка между шейным и I ребром. При адекватной визуализации также выявляется фиброзный тяж, соединяющий удлиненный поперечный отросток VII шейного позвонка с I ребром. Необходимо напомнить, что чаще всего подобные находки являются случайными и редко сопровождаются TOS [11, 18].

МР-, КТ-ангиография и УЗИ подключичных сосудов, как было сказано выше, могут применяться для подтверждения диагноза артериального или венозного TOS. При этом выявленные изменения кровотока не позволяют судить не только о степени, но даже о наличии поражения плечевого сплетения.

УЗИ может быть полезно не только для обнаружения сосудистой патологии. Сегодня активно обсуждается диагностическая значимость метода в исследовании нервных стволов, в том числе при нейрогенном TOS [22, 46, 47, 51, 52]. УЗИ плечевого сплетения с провокационными маневрами, которое показало свою эффективность в подтверждении нейрогенного TOS, подробно описано в работе S.M. Fried и соавт. [52]. Существуют работы по определению референсных

значений УЗ-измерения межлестничного промежутка [19], по оценке фиброзных изменений передней лестничной мышцы [53].

Предложен метод диагностики TOS *ex juvantibus*: оценка пациентом субъективных ощущений после блокады передней лестничной мышцы анестетиком (как правило, лидокаином) [31, 54]. Процедуру рекомендуется проводить с использованием УЗ-навигации [22, 31, 55].

Дифференциальная диагностика

Сегодня TOS считается диагнозом исключения. В связи с отсутствием стандартов обследования больных TOS дифференциальная диагностика должна проводиться особенно тщательно [7, 10].

При наличии признаков поражения плечевого сплетения необходимо исключить иные причины, такие как невралгическая амиотрофия (синдром Персонейджа–Тернера), лучевое поражение нервных стволов и синдром Панкоста. Две первые причины имеют характерные клинико-анамнестические данные, 3-я выявляется визуализационными методами исследования. Дифференциальная диагностика с прочими болезнями представлена в табл. 2.

Выводы

Сегодня TOS по-прежнему остается одной из самых спорных тем в неврологии [56]. Причин для обоснованных разногласий много. Во-первых, неоднозначная и запутанная история развития

Таблица 2. Дифференциальный диагноз TOS

Table 2. Differential diagnosis of TOS

Симптом/диагностика Symptom/diagnosis	TOS	Синдром карпального канала Carpal tunnel syndrome	Синдром кубитального канала Cubital tunnel syndrome	Радикулопатия шейного уровня Cervical radiculopathy	Патология плечевого сустава Shoulder joint pathology
Боль Pain	Преходящая в шее, плече, руке Transient in neck, shoulder, arm	В кисти, ладонной поверхности предплечья, I–III пальцах кисти In hand, palmar surface of the forearm, fingers I–III	В локте, IV и V пальцах кисти In the elbow, fingers IV and V	Постоянная в шее и плече, иррадиация по дерматому Constant in the neck and shoulder, irradiation into the dermatoma	В плече In shoulder
Онемение Numbness	По внутренней поверхности или во всей верхней конечности In the interior surface or the whole upper limb	В области иннервации срединным нервом, I–III пальцах кисти In the area of median nerve innervation, fingers I–III	В области иннервации локтевым нервом In the area of ulnar nerve innervation	Чаше между I и II пальцами кисти Usually between fingers I and II	Нет No
Неловкость Unease	Во всех пальцах или только в IV и V пальцах кисти In all fingers or in fingers IV and V	В I–III пальцах кисти In fingers I–III	В IV–V пальцах кисти In fingers IV–V	Чаше в большом пальце кисти Usually in the thumb	Связана с болью Linked to pain
Усиление симптомов Aggravation of symptoms	При поднятии верхней конечности Lifting of the upper limb	При длительной нагрузке на лучезапястный сустав During long loading of the wrist joint	При длительной нагрузке на локтевой сустав During long loading of the elbow joint	При определенном положении шеи, руки In specific positions of the arm, neck	При движениях в плечевом суставе During shoulder joint movement
Цвет кожи Skin color	Нормальный/бледный/цианоз Normal/pale/cyanosis	Нормальный либо пятнистый Normal or spotted	Нормальный Normal	Нормальный либо пятнистый Normal or spotted	Нормальный Normal
Отек Edema	При венозном типе For venous type	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Боль при перкуссии Pain during percussion	В проекции плечевого сплетения In the brachial plexus projection	В области лучезапястного сустава (симптом Тинеля) In the wrist joint (Tinel's sign)	В области локтевого сустава (симптом Тинеля) In the elbow joint (Tinel's sign)	В области шеи на уровне пораженного сегмента In the neck region at the level of the affected segment	В области плечевого сустава In the shoulder joint region

Окончание табл. 2

End of table 2

Симптом/диагностика Symptom/diagnosis	TOS	Синдром карпального канала Carpal tunnel syndrome	Синдром кубитального канала Cubital tunnel syndrome	Радиклопатия шейного уровня Cervical radiculopathy	Патология плечевого сустава Shoulder joint pathology
Провокация Provocation	Подъем верхней конечности, компрессия плечевого сплетения Lifting of the upper limb, compression of the brachial plexus	Сгибание в лучезапястном суставе Flexion of the wrist joint	Компрессия локтевого нерва в области локтевого сустава Compression of the ulnar nerve in the elbow joint region	Повороты головы, наклоны (тест Шпурлинга) Head rotation, inclination (Spurling's test)	Пальпация области плечевого сустава Palpation of the shoulder joint region
Электромиография Electromyography	Для исключения иных состояний To rule out other disorders	Признаки демиелинизирующего поражения срединного нерва на уровне карпального канала Signs of demyelination of the median nerve at the level of the carpal tunnel	Признаки демиелинизирующего поражения локтевого нерва на уровне кубитального канала Signs of demyelination of the ulnar nerve at the level of the cubital tunnel	Денервационные изменения в миотоме Denervation changes in the myotome	Норма Norm
Магнитно-резонансная томография/компьютерная томография Magnetic resonance tomography/computed tomography	Поиск шейных ребер, старых переломов, удлиненного поперечного отростка позвонка C7; ангиография при васкулярных формах Search for cervical ribs, elongated transverse process of the C7 vertebra; angiography for vascular types	Возможен поиск старой травмы или артроза лучезапястного сустава Search for an old injury or wrist joint arthrosis	Возможен поиск старой травмы или артроза локтевого сустава Search for an old injury or elbow joint arthrosis	Есть изменения на магнитно-резонансной томограмме шейного отдела позвоночника Changes in the magnetic resonance image of the spine are present	Порядок исследования зависит от предполагаемого вида поражения Examination depends on the suspected type of disorder
Ультразвуковое исследование Ultrasound examination	Информативно при васкулярных формах, необходимо проведение с нагрузочными пробами Informative for vascular types, must be performed with provocative tests	Как правило, информативно Usually informative	Как правило, информативно Usually informative	Нет изменений No changes	Как правило, информативно Usually informative

представлений об этом синдроме [15]. Во-вторых, неоднозначный термин используется для объединения поражений как нервов, так и сосудов. Это неизбежно вызывает интерес в изучении данной патологии не только неврологов, но также терапевтов и хирургов, что приводит к разногласиям и резким заявлениям по ведению пациентов [56]. В-третьих,

ряд специалистов рассматривают TOS как очерченное заболевание, не характеризующееся клиническим полиморфизмом [56].

На самом деле, TOS — группа состояний, разных по этиологическим, анатомическим и клиническим характеристикам, объединенных уровнем поражения сосудистых и нервных образований.

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

- Adson A.W., Coffey J.R. Cervical rib: a method of anterior approach for relief of symptoms by division of the scalenus anticus. *Ann Surg* 1927;85(6):839–57. PMID: 17865683.
- Roos D.B. Historical perspectives and anatomic considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8(2):183–9. PMID: 8672572.
- Peet R.M., Henriksen J.D., Anderson T.P., Martin G.M. Thoracic-outlet syndrome: evaluation of a therapeutic exercise program. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956;31(9):281–7. PMID: 13323047.
- Chang K., Graf E., Davis K. et al. Spectrum of thoracic outlet syndrome presentation in adolescents. *Arch Surg* 2011;146(12):1383–7. DOI: 10.1001/archsurg.2011.739. PMID: 22184299.
- Bahm J. Critical review of pathophysiologic mechanisms in thoracic outlet syndrome (TOS). *Acta Neurochir Suppl* 2007;100:137–9. DOI: 10.1007/978-3-211-72958-8_29. PMID: 17985563.
- Wilbourn A.J. Thoracic outlet syndrome is overdiagnosed. *Muscle Nerve* 1999;22(1):130–6; discussion 136–7. PMID: 9883870.
- Brantigan C.O., Roos D.B. Diagnosing thoracic outlet syndrome. *Hand Clin* 2004;20(1):27–36. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0712(03)00080-5. PMID: 15005381.
- Buller L.T., Jose J., Baraga M., Lesniak B. Thoracic outlet syndrome: current concepts, imaging features, and therapeutic strategies. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2015;44(8):376–82. PMID: 26251937.
- Ferrante M.A. The thoracic outlet syndromes. *Muscle Nerve* 2012;45(6):780–95. DOI: 10.1002/mus.23235. PMID: 22581530.
- Laulan J., Fouquet B., Rodaix C. et al. Thoracic outlet syndrome: definition, aetiological factors, diagnosis, management and occupational impact. *J Occup Rehabil* 2011;21(3):366–73. DOI: 10.1007/s10926-010-9278-9. PMID: 21193950.
- Sanders R.J., Hammond S.L., Rao N.M. Diagnosis of thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg* 2007;46(3):601–4. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.050. PMID: 17826254.
- Watson L.A., Pizzari T., Balster S. Thoracic outlet syndrome part 1: clinical manifestations, differentiation and treatment pathways. *Man Ther* 2009;14(6):586–95. DOI: 10.1016/j.math.2009.08.007. PMID: 19744876.
- Екимовская Е.В., Разумовский А.Ю., Рачков В.Е. Синдром верхней апертуры грудной клетки у детей. *Детская хирургия* 2011;5:46–50. [Ekimovskaya E.V., Razumovskyy A.Yu., Rachkov V.E. Superior thoracic outlet syndrome in children. *Detskaya Khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery* 2011;5:46–50. (In Russ.)].
- Doneddu P.E., Coraci D., De Franco P. et al. Thoracic outlet syndrome: wide literature for few cases. Status of the art. *Neurol Sci* 2017;38(3):383–8. DOI: 10.1007/s10072-016-2794-4. PMID: 27987052.
- Klaassen Z., Sorenson E., Tubbs R.S. et al. Thoracic outlet syndrome: a neurological and vascular disorder. *Clin Anat* 2014;27(5):724–32. DOI: 10.1002/ca.22271. PMID: 23716186.
- Ferrante M.A., Ferrante N.D. The thoracic outlet syndromes: Part 1. Overview of the thoracic outlet syndromes and review of true neurogenic thoracic outlet syndrome. *Muscle Nerve* 2017;55(6):782–93. DOI: 10.1002/mus.25536. PMID: 28006844.
- Ozao G., Alves D., Fish D.E. Thoracic outlet syndrome. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2011;22(3):473–83. DOI: 10.1016/j.pmr.2011.02.010. PMID: 21824588.
- Laulan J. Thoracic outlet syndromes. The so-called “neurogenic types”. *Hand Surg Rehabil* 2016;35(3):155–64. DOI: 10.1016/j.hansur.2016.01.007. PMID: 27740456.
- Mattox R., Battaglia P.J., Welk A.B. et al. Reference values for the scalene interval width during varying degrees of glenohumeral abduction using ultrasonography. *J Manipulative Physiol Ther* 2016;39(9):662–7. DOI: 10.1016/j.jmpt.2016.08.002. PMID: 28327294.
- Talu G.K. Thoracic outlet syndrome. *Agri* 2005;17(2):5–9. PMID: 15977087.
- Jeung M.Y., Gangi A., Gasser B. et al. Imaging of chest wall disorders. *Radiographics* 1999;19(3):617–37. DOI: 10.1148/radiographics.19.3.g99ma02617. PMID: 10336192.
- Lapegue F., Faruch-Bilfeld M., Demon-dion X. et al. Ultrasonography of the brachial plexus, normal appearance and practical applications. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(3):259–75. DOI: 10.1016/j.diii.2014.01.020. PMID: 24603038.
- Baumer P., Kele H., Kretschmer T. et al. Thoracic outlet syndrome in 3T MR neurography-fibrous bands causing discernible lesions of the lower brachial plexus. *Eur Radiol* 2014;24(3):756–61. DOI: 10.1007/s00330-013-3060-2. PMID: 24272223.
- Ellison D.W., Wood V.E. Trauma-related thoracic outlet syndrome. *J Hand Surg Br* 1994;19(4):424–6. PMID: 7964090.
- Machleder H.I., Moll F., Verity M.A. The anterior scalene muscle in thoracic outlet compression syndrome. *Histochem* and morphometric studies. *Arch Surg* 1986;121(10):1141–4. PMID: 3767646.
- Ferrante M.A., Ferrante N.D. The thoracic outlet syndromes: Part 2. The arterial, venous, neurovascular, and disputed thoracic outlet syndromes. *Muscle Nerve* 2017;56(4):663–73. DOI: 10.1002/mus.25535. PMID: 28006856.
- Patton G.M. Arterial thoracic outlet syndrome. *Hand Clin* 2004;20(1):107–11. DOI: 10.1016/S0749-0712(03)00086-6. PMID: 15005392.
- Butros S.R., Liu R., Oliveira G.R. et al. Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. *Br J Radiol* 2013;86(1030):20130284. DOI: 10.1259/bjr.20130284. PMID: 23908347.
- Zucker E.J., Ganguli S., Ghoshhajra B.B. et al. Imaging of venous compression syndromes. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(6):519–32. DOI: 10.21037/cdt.2016.11.19. PMID: 28123973.
- Christo P.J., McGreevy K. Updated perspectives on neurogenic thoracic outlet syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(1):14–21. DOI: 10.1007/s11916-010-0163-1. PMID: 21104206.
- Bottrous M.M., AuBuchon J.D., McLaughlin L.N. et al. Exercise-enhanced, ultrasound-guided anterior scalene muscle/pectoralis minor muscle blocks can facilitate the diagnosis of neurogenic thoracic outlet syndrome in the high-performance overhead athlete. *Am J Sports Med* 2017;45(1):189–94. DOI: 10.1177/0363546516665801. PMID: 27664077.
- Boezaart A.P., Haller A., Laduzenski S. et al. Neurogenic thoracic outlet syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Shoulder Surg* 2010;4(2):27–35. DOI: 10.4103/0973-6042.70817. PMID: 21072145.
- Hooper T.L., Denton J., McGalliard M.K. et al. Thoracic outlet syndrome: a controversial clinical condition. Part 1: anatomy, and clinical examination/diagnosis. *J Man Manip Ther* 2010;18(2):74–83. DOI: 10.1179/106698110X12640740712734. PMID: 21655389.
- Nichols A.W. Diagnosis and management of thoracic outlet syndrome. *Curr Sports Med Rep* 2009;8(5):240–9. DOI: 10.1249/JSR.0b013e3181b8556d. PMID: 19741351.
- Nord K.M., Kapoor P., Fisher J. et al. False positive rate of thoracic outlet syndrome diagnostic maneuvers. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2008;48(2):67–74. PMID: 18435210.
- Plewa M.C., Delinger M. The false-positive rate of thoracic outlet syndrome shoulder maneuvers in healthy subjects.

- Acad Emerg Med 1998;5(4):337–42. PMID: 9562199.
37. Gilliat R.W., Willis R.G., Dietz V., Williams I.R. Peripheral nerve conduction in patients with a cervical rib and band. *Ann Neurol* 1978;4(2):124–9. DOI: 10.1002/ana.410040206. PMID: 707983.
38. Passero S., Paradiso C., Giannini F. et al. Diagnosis of thoracic outlet syndrome. Relative value of electrophysiological studies. *Acta Neurol Scand* 1994;90(3):179–85. PMID: 7847058.
39. Vèilleux M., Stevens J.C., Campbell J.K. Somatosensory evoked potentials: lack of value for diagnosis of thoracic outlet syndrome. *Muscle Nerve* 1988;11(6): 571–5. DOI: 10.1002/mus.880110608. PMID: 3386665.
40. Kothari M.J., Macintosh K., Heistand M., Logigian E.L. Medial antebrachial cutaneous sensory studies in the evaluation of neurogenic thoracic outlet syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21(5):647–9. PMID: 9572246.
41. Seror P. Medial antebrachial cutaneous nerve conduction study, a new tool to demonstrate mild lower brachial plexus lesions. A report of 16 cases. *Clin Neurophysiol* 2004;115(10):2316–22. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.04.023. PMID: 15351373.
42. Felice K.J., Butler K.B., Druckemiller W.H. Cervical root stimulation in a case of classic neurogenic thoracic outlet syndrome. *Muscle Nerve* 1999;22(9):1287–92. PMID: 10454729.
43. Tolson T.D. “EMG” for thoracic outlet syndrome. *Hand Clin* 2004;20(1):37–42. DOI: 10.1016/S0749-0712(03)00089-1. PMID: 15005382.
44. Boulanger X., Ledoux J.B., Brun A.L., Beigelman C. Imaging of the non-traumatic brachial plexus. *Diagn Interv Imaging* 2013;94(10):945–56. DOI: 10.1016/j.diii.2013.06.015. PMID: 23891030.
45. Sureka J., Cherian R.A., Alexander M., Thomas B.P. MRI of brachial plexopathies. *Clin Radiol* 2009;64(2):208–18. DOI: 10.1016/j.crad.2008.08.011. PMID: 19103352.
46. Demondion X., Herbinet P., Van Sint Jan S. et al. Imaging assessment of thoracic outlet syndrome. *Radiographics* 2006;26(6):1735–50. DOI: 10.1148/rgr.266055079. PMID: 17102047.
47. Raptis C.A., Sridhar S., Thompson R.W. et al. Imaging of the patient with thoracic outlet syndrome. *Radiographics* 2016;36(4):984–1000. DOI: 10.1148/rgr.2016150221. PMID: 27257767.
48. Demirbag D., Unlu E., Ozdemir F. et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and postural maneuver and physical examination tests in patients with thoracic outlet syndrome: results of a double-blind, controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(7):844–51. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.03.015. PMID: 17601463.
49. Moriarty J.M., Bandyk D.F., Broderick D.F. et al. ACR appropriateness criteria imaging in the diagnosis of thoracic outlet syndrome. *J Am Coll Radiol* 2015;12(5): 438–43. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.01.016. PMID: 25824254.
50. Singh V.K., Jeyaseelan L., Kyriacou S. et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in thoracic outlet syndrome. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2014;22(2):228–31. DOI: 10.1177/230949901402200224. PMID: 25163962.
51. Chang K.V., Lin C.P., Lin C.S. et al. Sonographic tracking of trunk nerves: essential for ultrasound-guided pain management and research. *J Pain Res* 2017;10:79–88. DOI: 10.2147/JPR.S123828. PMID: 28115867.
52. Fried S.M., Nazarian L.N. Dynamic neuromusculoskeletal ultrasound documentation of brachial plexus/thoracic outlet compression during elevated arm stress testing. *Hand (N Y)* 2013;8(3):358–65. DOI: 10.1007/s11552-013-9523-8. PMID: 24426950.
53. Aranyi Z., Csillik A., Bohm J., Schelle T. Ultrasonographic identification of fibromuscular bands associated with neurogenic thoracic outlet syndrome: the “wedge-sickle” sign. *Ultrasound Med Biol* 2016;42(10):2357–66. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.005. PMID: 27444863.
54. Braun R.M., Sahadevan D.C., Feinstein J. Confirmatory needle placement technique for scalene muscle block in the diagnosis of thoracic outlet syndrome. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2006;10(3):173–6. DOI: 10.1097/01.bth.0000231967.74041.48. PMID: 16974223.
55. Torriani M., Gupta R., Donahue D.M. Botulinum toxin injection in neurogenic thoracic outlet syndrome: results and experience using an ultrasound-guided approach. *Skeletal Radiol* 2010;39(10):973–80. DOI: 10.1007/s00256-010-0897-1. PMID: 20186413.
56. Wilbourn A.J. 10 most commonly asked questions about thoracic outlet syndrome. *Neurologist* 2001;7(5):309–12. PMID: 14649631.

Транскраниальная магнитная стимуляция с электроэнцефалографией: методология, экспериментальные и клинические возможности

М.А. Назарова¹, Е.Д. Благовещенский¹, В.В. Никулин^{1,2}, М.В. Митина¹

¹Центр нейрoэкономики и когнитивных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, Кривоколенный переулок, 3а, корп. 1;

²Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences; Германия, Лейпциг

Контакты: Мария Александровна Назарова chantante@gmail.com

Комбинированное использование транскраниальной магнитной стимуляции и электроэнцефалографии (ТМС-ЭЭГ) является современным высокоинформативным экспериментальным подходом, который находит применение как в фундаментальных, так и в клинических и трансляционных исследованиях. Уникальные возможности ТМС-ЭЭГ позволяют оценивать функциональное состояние и связность областей мозга, а также открывают новые перспективы оценки эффектов ТМС не двигательных областей коры. Маркеры ТМС-ЭЭГ обладают диагностическим и прогностическим потенциалом в отношении многих неврологических и психических болезней. Регистрация ЭЭГ одновременно с ТМС остается технически сложной процедурой и требует наличия как специального оборудования, так и применения сложных методов анализа данных. В настоящем обзоре описаны технические особенности ТМС-ЭЭГ, принцип построения дизайна исследований, вид и стабильность ТМС вызванного ответа на ЭЭГ, а также область применения метода ТМС-ЭЭГ.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция с электроэнцефалографией, функциональное состояние, связность между областями мозга, не двигательные области коры, вызванный моторный ответ

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-20-32

Transcranial magnetic stimulation with electroencephalography: methodology, applications for research and clinics

M.A. Nazarova¹, E.D. Blagoveschenskiy¹, V.V. Nikulin^{1,2}, M.V. Mitina¹

¹Centre for Cognition and Decision Making of the National Research University "Higher School of Economics";
Build. 1, 3a Krivokolenny Pereulok, Moscow 101000, Russia;

²Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences; Leipzig, Germany

Combined use of transcranial magnetic stimulation and electroencephalography (TMS-EEG) is a highly informative cutting edge technology which is relevant for fundamental, clinical and translational research. Unique capabilities of TMS-EEG approach allow to assess the functional state and connectivity of brain regions thus opening new prospects for the evaluation of the TMS effects in non-motor cortical areas. TMS-EEG responses have diagnostic and prognostic potential for many neurological and mental illnesses. Simultaneous co-registration of TMS with EEG remains a technically sophisticated procedure and requires specialized equipment in conjunction with application of complex data analysis techniques. This review describes the details of TMS-EEG technique, principles of the experiment design, the shape and the reproducibility of TMS-evoked responses and applications of this promising approach both in research and in clinics.

Key words: transcranial magnetic stimulation with electroencephalography, functional state, connectivity of brain regions, non-motor cortical areas, evoked motor response

Введение

Самый простой способ количественной оценки реактивности мозга в ответ на транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) двигательной коры сегодня основан на оценке параметров вызванного моторного ответа (ВМО), регистрируемого с мышцы-мишени накожными электродами для электромиографии (ЭМГ). При стимуляции немоторных областей коры используются опрос испытуемого о возникающих ощу-

щениях (например, при ТМС зрительной коры о наличии явления фосфенеза) и оценка поведенческих реакций (время реакции, ошибки при назывании слов и т.д.). В случае стимуляции моторной коры и регистрации ответа с мышцы-мишени порог ВМО можно использовать лишь для косвенной оценки состояния мозга, так как параметры ВМО зависят от всех уровней двигательной системы — от коры до мышцы. В связи с этим актуальны подходы совмещения ТМС с другими

объективными методами нейровизуализации и нейрофизиологии, так называемые подходы «ТМС+» для оценки ответа на ТМС на центральном уровне и количественной оценки реактивности при стимуляции не-моторных областей.

Все подходы «ТМС+» можно разделить на 2 категории: онлайн и офлайн. Так, при онлайн ТМС-электроэнцефалографии (ТМС-ЭЭГ) запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ) происходит параллельно с подачей магнитных стимулов, при онлайн ТМС-функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) магнитная стимуляция происходит непосредственно в томографе и т.д. При офлайн «ТМС+» методы нейровизуализации используют до или после сеанса стимуляции, и, соответственно, их применение возможно как для выбора мишеней стимуляции, так и для оценки офлайн-эффектов ТМС [1]. Сегодня наиболее применимым онлайн «ТМС+» подходом является ТМС-ЭЭГ (рис. 1) [2].

В последние годы благодаря решению технических проблем в разработке оборудования ТМС-ЭЭГ стала более доступной для широкого круга специалистов. Однако использование метода невозможно без учета большого числа технических особенностей [3]. Говоря о технических сложностях ТМС-ЭЭГ, важно подчеркнуть, что это не относится к офлайн-записи ТМС-ЭЭГ, которая не требует специализированных устройств, поскольку запись ЭЭГ происходит в отдельном от ТМС временном интервале.

Технические особенности ТМС-ЭЭГ

Офлайн-запись ТМС-ЭЭГ стала возможной сразу после внедрения в практику метода ТМС, тогда

как онлайн-запись ТМС-ЭЭГ стала доступной только с начала 2000-х годов [3]. Это прежде всего связано с техническими сложностями онлайн-записи ТМС-ЭЭГ, которые частично были преодолены в последние годы при создании нового оборудования.

ТМС артефакты на ЭЭГ можно разделить на 2 основные группы: технические и биологические. При записи онлайн ТМС-ЭЭГ необходимо учитывать следующие технические моменты.

- Мощный импульс ТМС обычно превышает динамический диапазон стандартного усилителя в 5 мВ, что приводит к насыщению усилителя и прекращению записи ЭЭГ на несколько десятков и даже сотен миллисекунд после предъявления стимула. Таким образом теряется возможность анализировать ЭЭГ-эффекты большинства онлайн-протоколов [4, 5].
- Конденсатор магнитного стимулятора после предъявления каждого импульса обычно требует перезарядки, что отражается в виде появления высокоамплитудного артефакта на ЭЭГ.
- Важно подчеркнуть, что, несмотря на длительность ТМС-импульса всего в несколько миллисекунд, низкочастотная фильтрация ЭЭГ-усилителя не может полностью очистить ЭЭГ-запись, и существует высокая вероятность присутствия разных артефактов стимуляции после фильтрации и их «затекания» в более низкие частотные диапазоны из-за большой амплитуды артефакта ТМС.
- Стимуляционная катушка может находиться в механическом контакте с электродами ЭЭГ,

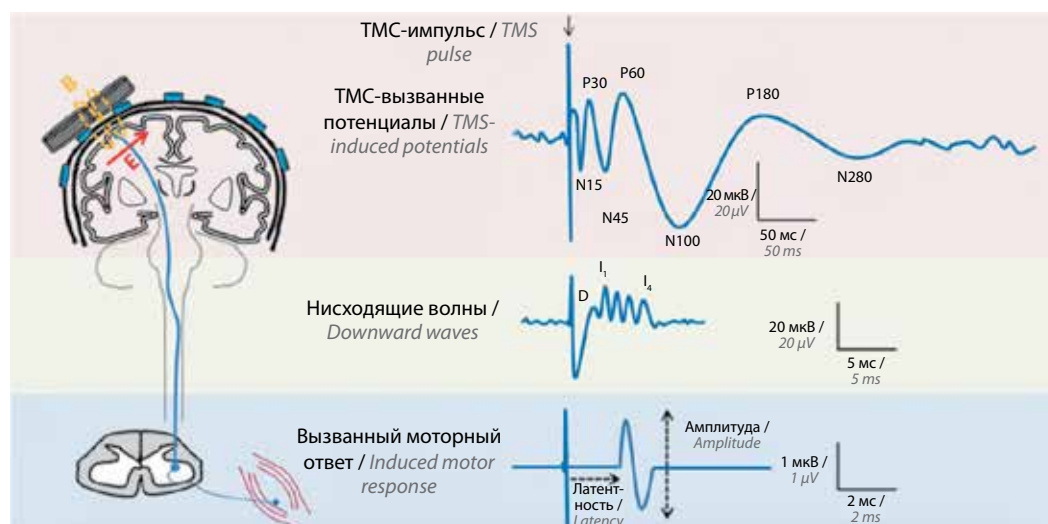


Рис. 1. Схема уровней регистрируемых ответов на ТМС: головной мозг — ЭЭГ, спинной мозг — нисходящие волны возбуждения — инвазивная оценка, мышца — вызванный моторный ответ. Здесь и на рис. 2–5: ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; ЭЭГ — электроэнцефалография; В — магнитное поле; Е — индуцированное электрическое поле (адаптировано из [2, 3] с изменениями)

Fig. 1. Diagram of registered responses to TMS: brain — EEG, spinal cord — downward excitation waves — invasive evaluation, muscle — induced motor response. Here and in Fig. 2–5: TMS — transcranial magnetic stimulation; EEG — electroencephalography; B — magnetic field; E — induced electric field (adapted from [2, 3] with revisions)

что приводит к появлению дополнительных артефактов на ЭЭГ [6].

- Электроды ЭЭГ, находящиеся под катушкой, удаляют ее от области предполагаемой стимуляции в головном мозге. Это может уменьшить эффекты стимуляции, причем степень снижения эффективности воздействия зависит от толщины и материала электродов.
- При каждом разряде катушка нагревается, что может приводить к нагреванию электродов и кожи головы испытуемого. Это особенно актуально при проведении ритмической стимуляции, когда нагревание катушки происходит за короткое время [7].
- При многократной стимуляции одной и той же области мозга даже минимальное изменение положения катушки относительно черепа, включая ее поворот на несколько градусов, может повлиять на результаты ТМС-ЭЭГ [8]. В связи с этим для проведения ТМС-ЭЭГ требуется онлайн-контроль положения катушки — система МРТ-навигации для ТМС.

Ниже перечислены основные особенности оборудования, необходимого для проведения онлайн ТМС-ЭЭГ-исследований.

Электроды. Для снижения нагревания электроды для ТМС-ЭЭГ должны быть небольшого размера и толщины, что уменьшает вероятность возникновения в них наведенных токов. Сегодня в системах для онлайн-записи ТМС-ЭЭГ обычно используются С-образные электроды Ag/AgCl диаметром не больше 3,0 см и толщиной до 0,5 см (рис. 2). Значимость размера электродов для уменьшения нагревания наведенными токами доказана теоретическими и экспериментальными исследованиями [8].

Расчеты показывают, что даже одиночный импульс ТМС может повысить температуру электрода диаметром 5 см на 5 °С. Таким образом, всего нескольких одиночных импульсов ТМС достаточно для нагревания электрода до критической температуры, что может причинить боль испытуемому/пациенту и добавить артефакты в запись ЭЭГ. В ряде случаев используют

электроды с пониженной проводимостью, например сделанные из проводящего пластика [8].

Для онлайн ТМС-ЭЭГ особенно важно поддержание низкого сопротивления регистрирующих ЭЭГ-электродов — не больше 5 кОм. Это позволяет снижать как уровень так называемого теплового шума Джонсона, так и артефактов, связанных с движением и поляризацией электродов [9].

Усилители ЭЭГ-сигнала являются одним из самых важных элементов специального оборудования для ТМС-ЭЭГ. Отсутствие усилителей, способных работать в условиях сильных электрических полей наведенных ТМС, долгое время сдерживало развитие метода онлайн ТМС-ЭЭГ [10]. Основная проблема, как уже говорилось выше, заключается в том, что наведенные электрические поля не позволяют обычному ЭЭГ-усилителю работать в стандартном динамическом диапазоне и приводят к его «насыщению». Существует несколько подходов, использованных при разработке специальных усилителей для онлайн ТМС-ЭЭГ.

Принципы борьбы с влиянием высокоамплитудных наведенных токов в существующих усилителях для ТМС-ЭЭГ можно разделить на несколько категорий.

- Автоматическое отключение усилителя во время предъявления импульса ТМС [11]. В этом случае вход на ЭЭГ-усилители блокируется, например за 50,0 мс до ТМС-импульса и на 2,5 мс после ТМС-импульса.
- Использование большого (>5 мВ) динамического диапазона и высокой (например, >5 кГц) частоты дискретизации позволяет регистрировать высоковольтажный сигнал при большой чувствительности. При этом возможно осуществление записи низкоамплитудных сигналов после записи артефакта ТМС [12].
- Предложено использовать предусилитель для уменьшения скорости нарастания вольтажа (slew-rate). С учетом крайне малой длительности ТМС-импульса ограничение скорости нарастания вольтажа позволяет осуществлять запись без насыщения усилителя [13].
- В некоторых ЭЭГ-усилителях последнего поколения предусмотрена возможность синхронизации частоты дискретизации аналого-цифрового преобразования и ТМС-импульса. Это приводит к более воспроизводимой форме стимуляционных артефактов, от которых в дальнейшем проще избавиться, используя офлайн-алгоритмы постобработки сигнала.

Таким образом, сегодня имеется большой выбор усилителей для онлайн-регистрации ТМС-ЭЭГ, по-разному решающих проблему артефактов за счет наведенных электрических токов. Хотя такое оборудование сегодня стоит достаточно дорого, важно подчеркнуть, что попытка использования обычных



Рис. 2. С-электрод для ТМС-ЭЭГ (адаптировано из [2, 3] с изменениями)

Fig. 2. C-electrode for TMS-EEG (adapted from [2, 3] with revisions)

усилителей для онлайн-записи ТМС-ЭЭГ может привести к их поломке.

Существуют и другие причины, приводящие к характерным для ТМС-ЭЭГ артефактам, которые затрудняют изучение ранних мозговых ответов на ТМС (с латентностью <50 мс). Ниже перечислены самые частые артефакты, возможные при онлайн-записи ТМС-ЭЭГ.

ТМС-активация периферических нервов и мышц скальпа. ТМС-стимул может приводить к активации нервов и мышц, находящихся непосредственно под стимуляционной катушкой [14]. Проблема стимуляции двигательных нервов особенно актуальна при ТМС височных областей, где аксоны лицевого нерва оказываются очень близко к катушке. Появляющийся в результате активации нерва артефакт сокращения мышц лица и подкожной мышцы шеи является серьезной проблемой при онлайн ТМС-ЭЭГ. Для уменьшения артефактов от мышечных сокращений важно правильно определять положение катушки и выбирать интенсивность стимула. Показано, что изменение положения катушки даже на несколько градусов влияет на амплитуду мышечного сокращения [6]. Сегодня активно разрабатываются способы устранения данного артефакта в ходе постобработки, что имеет особенно большое значение для ТМС-ЭЭГ речевых зон [15].

Акустические артефакты при ТМС. Во время предъявления магнитного импульса разряда конденсатора сопровождается характерным звуком, связанным с влиянием электромагнитных сил на обмотки катушки. Мощность акустического воздействия может достигать 120 дБ, поэтому защита органа слуха испытуемого во время стимуляции является обязательным требованием техники безопасности при проведении ТМС [16]. Однако, несмотря на использование берушей или специальных наушников, на ЭЭГ могут появляться артефакты слухового потенциала в результате костной проводимости [17]. Слуховой вызванный потенциал можно уменьшить, используя белый шум, состоящий из тех же частот, которые возникают при генерации переменного магнитного поля в конденсаторе, или поместив тонкую прокладку-губку между катушкой и скальпом [18].

Артефакты, связанные с морганием. Человек обычно инстинктивно моргает при предъявлении внезапного внешнего раздражителя. При ТМС моргание часто возникает как элемент ориентировочного рефлекса на резкий щелчок при срабатывании конденсатора. Моргание приводит к появлению высокоамплитудной наводки, что затрудняет анализ компонентов ЭЭГ, регистрируемых сразу после предъявления стимула. В связи с этим регистрация окулограммы может существенно помочь при дальнейшем анализе записи ТМС-ЭЭГ. Для удаления артефактов моргания можно использовать процедуру предварительной их регистрации без ТМС [19]. Испытуемого просят моргать

и двигать глазами, при этом регистрируются ЭЭГ и электроокулограмма. С помощью регрессионной модели находят коэффициенты подавления наводок, связанных с морганием, и используют их для элиминации глазодвигательных артефактов, получаемых во время ТМС-сессии.

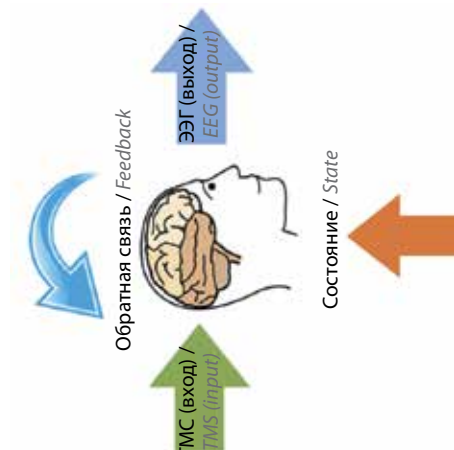
ТМС может влиять на внимание и состояние бодрствования (arousal), в связи с этим особенно важно контролировать степень расслабления испытуемого.

Артефакты, связанные с контактом электродов с катушкой. Как правило, ТМС предполагает контакт между головой испытуемого и стимулирующей катушкой. Существенные артефакты в записи возникают при расположении регистрирующих ЭЭГ-электродов между стимулирующей катушкой и черепом. Постоянное механическое давление катушки на электрод может приводить к возникновению дополнительных потенциалов на ЭЭГ [11]. Также большую проблему представляет электрический контакт между катушкой и гелем, заполняющим ЭЭГ-электрод, — в этом случае артефакты существенно усиливаются.

Смещение электродов под действием электродвижущих сил [20], вибрация катушки при каждом импульсе [3] и сокращения мышц — все это приводит к артефактам на ЭЭГ. В связи с этим при проведении записи ТМС-ЭЭГ рекомендуется надевать на голову испытуемого поверх электродов тонкую шапочку, что минимизирует смещение электродов при расположении над ними стимуляционной катушки.

Поскольку полностью избежать стандартных физических и физиологических артефактов при ТМС-ЭЭГ невозможно, используются методы постобработки сигнала. Ниже рассмотрены основные приемы для уменьшения характерных для ТМС-ЭЭГ артефактов.

- Расположение электродов. Как уже отмечалось, электроды, расположенные непосредственно под катушкой, наиболее подвержены ТМС-вызванным артефактам. Для их минимизации рекомендуется располагать референтный и заземляющий электроды как можно дальше от стимулирующей катушки. При многоканальной ЭЭГ важно избегать создания петель на проводах, для этого провода от сенсоров следует группировать вместе и максимально удалять от силового кабеля стимуляционной катушки [4]. Также рекомендуется ориентировать провода перпендикулярно по отношению к ТМС-индуцированному электрическому полю, например, в случае использования восьмиобразной катушки оптимальное расположение проводов будет перпендикулярно ручке катушки [20].
- Контрольные условия. Необходимо подчеркнуть важность использования плацебо-стимуляции при ТМС-ЭЭГ, в том числе для учета



Контролируемое состояние мозга Controlled state of the brain	
Состояние развития Development state	Возраст Age
Поведенческое состояние Behavioral state	Анестезия, сон Anesthesia, sleep Состояние покоя Resting state Пассивные и активные когнитивные, сенсорные и моторные процессы Passive and active cognitive, sensory, and motor processes
Нейрональная динамика Neuronal dynamics	Текущая нейрональная динамика Current neuronal dynamics Предшествующий стимул Previous stimulus
Патология Pathology	Течение заболевания Disease course Применяемое терапевтическое вмешательство Therapeutic intervention

Вход – место стимуляции Input – stimulation site	
Анатомический принцип выбора мишени стимуляции Anatomical principle of stimulation target selection	Маркеры на скальпе Scalp markers
Функциональный принцип выбора мишени Functional principle of target selection	Атлас мозга Brain atlas
	Структурная МРТ Structural MRI
	фМРТ fMRI
	TMS TMS
	ЭЭГ EEG
Вход – протокол TMS Input – TMS protocol	
Протокол Protocol	Механизм Mechanism
Одиночный импульс: процент от моторного порога Single-pulse TMS: percent of motor threshold	Возбуждение Excitation
Фиксированный показатель желаемого индуцированного электрического поля, В/м constant value of the desired induced electrical field, V/m	Торможение Inhibition
Интенсивность для периода молчания intensity for ipsilateral silent period	НМДА NMDA
Интенсивность для периода контралатерального молчания intensity for contralateral silent period	ГАМК GABA
	Медиаторная система Mediator system

Выходные данные – локализация Output data – localization	
Выбранные сенсоры или источники Selected sensors or sources	Механизм Mechanism
Выходные данные – оцениваемые параметры ЭЭГ Output data – evaluated EEG parameters	
Амплитуда компонент вызванных потенциалов, GMFP Amplitude of induced potentials components, GMFP	Локальные или глобальные процессы возбуждения/торможения Local and global excitation/inhibition processes
Мощность различных ЭЭГ-частот, например соотношения ERS/ERD EEG frequency power, for example for ERS/ERD ratio	Локальная или глобальная синхронизация Local and global synchronization
Сила как функция времени и частоты, например ERSF Force as a function of time and frequency, for example ERSF	Внутренние характеристики, например резонансная частота Internal characteristics, for example resonance frequency
Корреляция Correlation	Функциональная связность, например амплитуда, частота и фаза парности Functional connectivity, for example amplitude and phase
Когерентность Coherence	Синхронность Synchronicity
Фазово-амплитудная модуляция Phase-amplitude modulation	Направленная функциональная связь, например поток информации Directed functional connectivity, for example informational stream
Направленная функция переноса Directed transfer function	Частично направленное взаимодействие Partially directed interaction

Время выхода Output time
По отношению к времени входа Relative to input time
По отношению к состоянию мозга Relative to brain state
По отношению к поведению Relative to behavior

Примечание. ERS — синхронизация, связанная с событием; ERD — десинхронизация, связанная с событием; ERSР — спектральная динамика, связанная с событием.
Note. GMFP — global mean-field power; ERS stands for event-related synchronization; ERD — event-related desynchronization; ERSР — event-related spectral perturbation.

Вход — протокол ТМС Input — TMS protocol	Механизм Mechanism	Медиаторная система Mediator system
Парный импульс: Double-pulse TMS: ICF SICI LICI SAI Межполушарное торможение Interhemispheric inhibition	Локальное и широкое-диапазонное возбуждение, торможение и связность Local and wide-range excitation, inhibition, and connectivity	НМДА NMDA ГАМК-А GABA-A ГАМК-В GABA-B Ацетилхолин Acetylcholine ГАМК GABA
Ритмическая ТМС: Rhythmic TMS: rTMS rTMS	Пластичность Plasticity	НМДА NMDA
Вход — время подачи стимула Input — stimulus duration		
Запуск стимуляции в зависимости от состояния мозга/поведения Stimulation initialization depending on brain/behavior state		
Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; фМРТ — функциональная МРТ; ICF — внутрикорковое облегчение при парной ТМС с короткими межимпульсными интервалами; SICI — внутрикорковое торможение при парной ТМС с короткими межимпульсными интервалами; LICI — торможение при парной ТМС с длинными межимпульсными интервалами; SAI — коротколатентное афферентное торможение. Note. MRI — magnetic resonance imaging; fMRI — functional magnetic resonance imaging; ICF — intracortical facilitation in double-pulse TMS with short inter-pulse intervals; SICI — short-interval intracortical inhibition in double-pulse TMS; LICI — long-interval intracortical inhibition in TMS with long inter-pulse intervals; SAI — short-latency afferent inhibition.		

Рис. 3. Основные параметры дизайна исследования ТМС-ЭЭГ (адаптировано из [2, 3] с изменениями)
Fig. 3. Main parameters of TMS-EEG study design (adapted from [2, 3] with revisions)

возможных артефактов или дополнительных слуховых и соматосенсорных компонентов на ТМС-вызванных потенциалах (ТМС-ВП). В зависимости от целей исследования для плацебо-стимуляции возможно использование специальных плацебо-катушек или специальной пластиковой/деревянной подложки под катушку, отдаляющей стимулятор от головы на несколько сантиметров, а в некоторых случаях — стимуляция другой зоны мозга.

Особенности дизайна исследований с использованием ТМС-ЭЭГ

При проведении ТМС-ЭЭГ-исследования необходимо учитывать и контролировать следующие основные параметры (рис. 3) [2]:

- параметры стимуляции («вход» на рис. 3);
- ЭЭГ-параметры («выходные данные» на рис. 3);
- состояние мозга;
- свойства тканей.

Протокол ТМС. Для всех случаев использования ТМС подбор протокола (стимуляция однократными импульсами, парная стимуляция, ритмическая стимуляция и др.) — основополагающий момент. Большинство протоколов ТМС разрабатывали для стимуляции двигательных областей мозга, и сегодня активно изучается возможность их экстраполяции на немоторные регионы коры, в том числе с помощью оценки по ЭЭГ.

Область стимуляции. Как отмечено выше, для получения стабильных ТМС-ВП принципиальным является стабильное положение катушки [21], что делает использование навигационной системы практически обязательным при проведении онлайн ТМС-ЭЭГ. Методологически важно помнить, что выраженность ТМС-вызванных мышечных артефактов на ЭЭГ зависит от места стимуляции. Так, артефакты не представляют собой проблемы при стимуляции области вертекса и значительны при стимуляции височных и нижних лобных областей. Последнее особенно важно при стимуляции речевых зон [14].

Интенсивность стимула. Для ТМС-ЭЭГ двигательной коры получены кривые интенсивность/ответ для различных протоколов [22]. Особенностью ТМС-ЭЭГ является то, что при стимуляции двигательной коры для получения ВМО необходим стимул интенсивностью выше моторного порога покоя. В то же время при однократной/парной ТМС-ЭЭГ двигательных областей использование надпороговых стимулов для предотвращения «загрязнения» ЭЭГ-ответов афферентными компонентами от вызванного мышечного сокращения не обязательно, а по мнению некоторых исследователей [23], даже нежелательно. При этом для стимуляции немоторных областей также важно определение порогового значения интенсивности. Чаще всего используется значение моторного порога ВМО в ответ на однократный стимул, что не является

оптимальным решением. Использование ТМС-ЭЭГ (например, нахождение порога интенсивности появления ТМС-ВП) для определения интенсивности стимуляции не двигательных зон может существенно повысить точность и эффективность стимуляции. Также важным методологическим моментом при определении интенсивности стимуляции при ТМС-ЭЭГ считается необходимость учета толщины ЭЭГ-шапочки с электродами, увеличивающей расстояние от катушки до точки предполагаемой стимуляции. Определение необходимой интенсивности стимуляции по порогу ВМО должно проводиться после надевания ЭЭГ-шапочки.

Число стимулов. Для ТМС-ЭЭГ достаточное число стимулов в протоколах для получения стабильного среднего значения амплитуды ВМО составляет около 20 [22, 24]. В связи с низким соотношением сигнал/шум, характерным для ЭЭГ для выделения вызванных потенциалов (ВП), необходимо большое число стимулов — до 100–200 [25, 26]. Однако при использовании многомерной пространственной фильтрации нейрональных ответов число стимулов для выделения ВП может быть уменьшено [27].

Удаление артефактов ТМС из ЭЭГ-сигнала. Одним из самых популярных методов подавления артефактов при ТМС является пространственная фильтрация ЭЭГ-сигналов [28]. При этом осуществляется расчет коэффициентов (весов) для ЭЭГ-активности на каждом канале для последующего разложения сигнала ЭЭГ на пространственные компоненты с определенными характеристиками. Чаще всего при ТМС-ЭЭГ используют метод, основанный на нахождении независимых компонент (independent component analysis, ICA) [29]. При этом считается, что часть компонент содержит только артефакты (например, мышечные и поляризационные), в то время как остальные компоненты соответствуют сигналам, связанным с активностью мозга во время ТМС. Компоненты, содержащие артефакты, при дальнейшем анализе удаляют. На этом этапе существует вероятность непреднамеренного удаления компоненты, содержащей как артефакты, так и нейрональную активность. Для избежания этого следует внимательно изучать топографию и спектральную составляющую компонент.

Состояние мозга. В целом состояние мозга можно охарактеризовать по меньшей мере четырьмя важными составляющими: уровнем возрастного развития, состоянием здоровья, психофизиологическим функциональным состоянием (уровень бодрствования, текущие когнитивные процессы) и циркадными и субсекундными ритмами (изменения пространственно-временной нейрональной динамики). ТМС-ЭЭГ оценивает изменение нейрональной динамики с высоким временным разрешением, что позволяет использовать ТМС-ЭЭГ, например для создания подходов состояниезависимой стимуляции, когда время стимуляции и ее

параметры подбираются в соответствии с текущей нейрональной активностью (принцип открытой петли), а также могут изменяться в зависимости от эффектов стимуляции, оцениваемых онлайн (принцип закрытой петли) [30].

Другими факторами, влияющими на результаты исследования при проведении ТМС-ЭЭГ, являются: форма катушки [31], ее материал [32], ориентация катушки относительно головы [33], форма магнитного импульса [34], межимпульсный интервал, свойства мозговых тканей, включая анизотропию белого вещества [35], а также объем и распределение спинно-мозговой жидкости в черепной коробке [33].

Общий вид ТМС-вызванных ответов на ЭЭГ

Помимо ТМС-ВП ТМС может приводить к генерации определенной осцилляторной активности и модуляции текущих ритмов [36], так называемой синхронизации и десинхронизации, связанным с событием [37], а также к более сложным изменениям нейрональной динамики. ТМС-ВП отличаются более высокой воспроизводимостью по сравнению с ВМО. Показано, что при фиксированном положении катушки при повторных исследованиях коэффициент корреляции для всех компонент ТМС-ВП до 200 мс при стимуляции двигательной коры и префронтальной коры составляет 0,8 и более [25]. Сегодня выявлены следующие стабильные компоненты ТМС-ВП на однократный стимул первичной двигательной коры, которые также характерны и для ТМС-ВП других регионов коры (рис. 4, 5): N15, P30, N45, P55, N100 и P180. Известно, что ЭЭГ мало чувствительна к потенциалу действия нейронов, и основу регистрируемой активности составляют суммарные постсинаптические токи, имеющие как возбуждающую, так и тормозную природу. Если ранние компоненты ТМС-ВП скорее всего отражают активацию в области стимуляции, то более поздние, вероятно, включают в себя и нейрональную активность, связанную с распространением активности внутри и между полушариями посредством трансаксональной передачи. Пространственно-временное распространение ТМС-ВП зависит от состояния диффузных нейромодуляторных систем головного мозга [18], а также от локальной нейрональной активности в момент предъявления стимула [38]. Изучение пространственно-временного развития ТМС-ВП является еще одним из возможных подходов соотношения функциональной и анатомической связности в мозге по результатам диффузионной МРТ. Для некоторых компонент ТМС-ВП уже получены данные об их связи с определенными медиаторными системами. Так, например, для хорошо изученного компонента N100 (латентность около 100 мс) показана связь с тормозными процессами ГАМК-В [23, 39], а также частичное участие в его формировании слуховых ВП

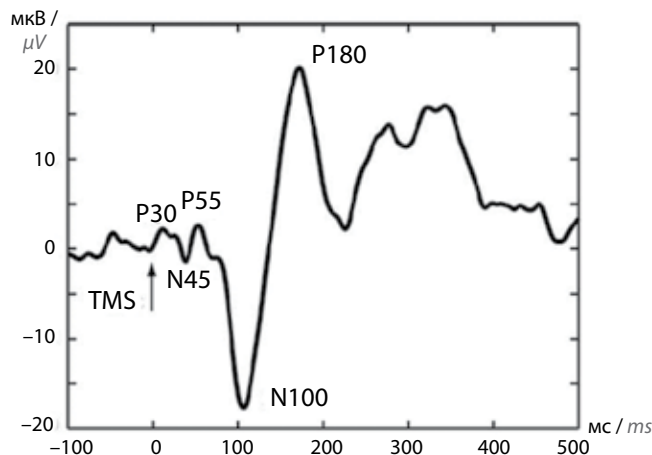


Рис. 4. Пример типичного ТМС-вызванного потенциала в области первичной двигательной коры при ее стимуляции (адаптировано из [2, 3] с изменениями)

Fig. 4. An example of typical TMS-induced potential in the area of the primary motor cortex during its stimulation (adapted from [2, 3] with revisions)

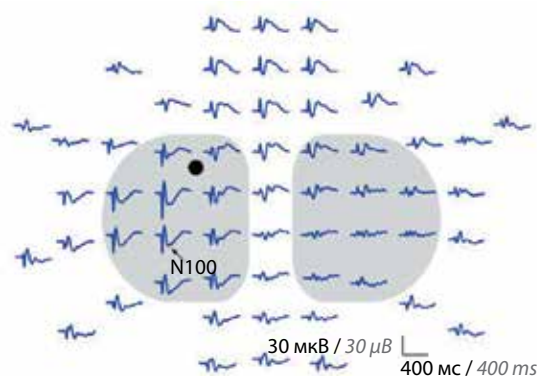


Рис. 5. Пример топографии ТМС-вызванного потенциала со скальпа при 64-электродной записи (адаптировано из [3] с изменениями)

Fig. 5. An example of TMS-induced potential imaging from the scalp during 64-electrode registration (adapted from [3] with revisions)

[17]. Также показана возможная связь с тормозными процессами для компонента N45 — с работой рецепторов ГАМК-А, для компонента P60 — связь с системой ГАМК-В. ТМС-ЭЭГ открыла новую эру исследований в фармакологии, позволяя локально оценивать модуляцию компонент ТМС-ЭЭГ при воздействии различных фармакологических препаратов с выявлением их точечных эффектов [40]. Результаты исследований связи разных компонент ТМС-ВП с нейромедиаторными системами и действием препаратов представлены в обзоре [41].

Применение ТМС-ЭЭГ

Метод ТМС-ЭЭГ приобретает распространение как в фундаментальных, так и в клинических и трансляционных исследованиях. Первоначально метод ТМС был предложен для изучения мозга человека, но сегодня многие ТМС-протоколы адаптированы для применения на грызунах. Так, протокол парной

стимуляции, эквивалентный внутрикорковому торможению при парной ТМС с длинными межимпульсными интервалами (LICI), был адаптирован для анестезированных и бодрствующих крыс [42], что позволило показать связь феномена LICI с работой рецепторов ГАМК-А. При низкочастотной ритмической ТМС (рТМС) у крыс была показана связь эффекта долговременного торможения с работой глутаматергических рецепторов НМДА-типа [43]. Возможности ТМС-ЭЭГ пока еще не достаточно изучены на грызунах, хотя в отдельных работах метод уже использовали, например, для анализа противосудорожного эффекта рТМС у крыс [44]. В перспективе ТМС-ЭЭГ может стать мощным инструментом трансляционных исследований.

Важная особенность онлайн ТМС-ЭЭГ – возможность оценивать эффекты стимуляции не двигательных регионов коры и изучать центральные эквиваленты ВМО на ЭЭГ при стимуляции двигательных зон. Описаны маркеры ТМС-ЭЭГ, связанные с процессами тормозной нейротрансмиссии (например, ГАМКергической) [23, 39], возбудимостью коры [45], процессами корковой пластичности [4], кортикальной проводимостью [46], межполушарной [47] и мозжечково-полушарной [48] связностью, эффективной связностью между регионами [49] и сохранностью таламокортикальных связей [36]. ТМС-ЭЭГ является уникальным методом изучения нейрональной динамики во время стимуляции. Показана связь текущей ЭЭГ-активности с реактивностью мозга на ТМС, например с амплитудой ВМО [50] или ощущением фосфенов при стимуляции зрительной коры [38, 51]. Оказалось, что метрики ТМС-ЭЭГ могут отличаться для разных областей головного мозга [36, 52]. Например, при онлайн ТМС-ЭЭГ двигательной коры до и после проведения низкочастотной (1 Гц) рТМС моторной и зрительной коры у здоровых испытуемых было продемонстрировано, что низкочастотная рТМС двигательной области приводила как к уменьшению амплитуды ВМО, так и к увеличению амплитуды Р60 и N100 компонентов ТМС-ВП, предположительно связанных с активацией ГАМКергических механизмов. При этом низкочастотная стимуляция зрительной коры не сопровождалась изменениями ни ВМО, ни ТМС-ВП [53]. В некоторых исследованиях показана большая чувствительность маркеров ЭЭГ по сравнению с маркерами ЭМГ при ТМС-индуцированной модуляции [54]. Важная особенность ТМС-ЭЭГ, упомянутая выше, – возможность изучать направление информационного потока в мозге с высоким временным разрешением, используя оценки пространственно-временного развития ТМС-ВП [55]. Одним из самых близких к практическому применению сегодня является маркер ТМС-ЭЭГ – так называемый индекс сложности ответа при стимуляции (perturbation

complexity index, PCI), коррелирующий с уровнем сознания [18, 56, 57].

Клиническое применение ТМС-ЭЭГ. В клинических исследованиях ТМС-ЭЭГ все больше используется для изучения патофизиологических процессов, лежащих в основе неврологических и психических болезней. Метод также применяют для прогноза и разработки диагностических и лечебных подходов для пациентов и лиц с высоким риском развития патологии (при различных преморбидных состояниях).

ТМС-ЭЭГ в диагностике. Маркеры ТМС-ЭЭГ обладают диагностическим и прогностическим потенциалом в отношении многих неврологических и психических болезней. В первую очередь это касается шизофрении [46], депрессии [58], эпилепсии [59], болезни Альцгеймера [60], хронического болевого синдрома [61], нарушения сознания [62], черепно-мозговой травмы [63] и др. Проводятся ТМС-ЭЭГ-исследования, направленные на изучение сохранности структурно-функциональной организации мозга при неврологических и психических болезнях. Например, ТМС-ЭЭГ-исследования пациентов с шизофренией продемонстрировали дефицит генерации ГАМК-опосредованной модуляции гамма-колебаний в префронтальной коре [64]. При болезни Альцгеймера и снижении когнитивных функций с помощью ТМС-ЭЭГ обнаружено нарушение кортикальной возбудимости и связности [60]. ТМС-ЭЭГ применялась для изучения нарушений тормозных механизмов у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [65] и у взрослых пациентов с эпилепсией [66]. У детей с СДВГ компонента N100 была меньше по амплитуде, чем у здоровых детей в контрольной группе [65]. Активно изучаются возможности ТМС-ЭЭГ при эпилепсии для идентификации эпилептогенной зоны, предсказания эффективности антиэпилептических препаратов [40, 67] и эффективности инвазивной нейромодуляторной терапии [59, 66, 68].

Продолжаются исследования состояния сознания с помощью ТМС-ЭЭГ. Показано, что реактивность ЭЭГ на ТМС снижается: 1) во время медленного сна [18], но не в фазе быстрого сна [57]; 2) на фоне инъекции таких седативных анестетиков, как мидазолам [49], пропофол и ксенон, но не меняется при введении кетамина, который приводит к ярким галлюцинациям [56]. Индекс PCI был предложен в качестве возможного маркера дифференциальной диагностики пациентов, находящихся в вегетативном состоянии, и пациентов с минимальным состоянием сознания [56, 62].

Предикторы и маркеры эффективности терапии. Метод ТМС-ЭЭГ также может использоваться для прогноза эффективности лечения и изучения механизма действия терапии, включая фармакологическое и нейромодуляторное воздействие (рТМС, электросу-

дорожная терапия, транскраниальная электрическая стимуляция), когнитивные и двигательные тренинги и др. [59].

При проведении надпороговой низкочастотной рТМС моторной коры у детей с СДВГ и оценке ТМС-ВП показано уменьшение амплитуды компонента N100, что предположительно отражает общее снижение реактивности или тормозных процессов у таких детей [69].

Разработка терапевтических подходов. Исследование маркеров ТМС-ЭЭГ может быть полезным при разработке подходов персонализированной медицины. Например, определение маркеров ТМС-ЭЭГ изменения частотно- и регионспецифичных гамма-осцилляций при шизофрении [70] может служить руководством для разработки протоколов рТМС при этом заболевании. Для разработки протоколов нейромодуляции при нарушениях внимания или синдроме неглекта имеет потенциальное клиническое значения рТМС-модуляция связанных с вниманием альфа-осцилляций в теменной коре [71]. Кроме того, сочетание ТМС-ЭЭГ с другими методами нейровизуализации, включая диффузионно-тензорную МРТ [47], функциональную МРТ [66] и генетические исследования [72], дает уникальную возможность изучать причинно-следственные механизмы болезней у человека одновременно на различных уровнях.

Перспективное направление — использование онлайн ТМС-ЭЭГ для создания протоколов адаптивной стимуляции в режиме закрытой или открытой петли, в том числе в комбинации с интерфейсом мозг—компьютер, что может иметь большое значение для разработки протоколов адаптивной центральной стимуляции по аналогии с перефериической электро-стимуляцией [30]. Безусловно, ЭЭГ — не единственный возможный источник информации для поиска оптимального момента запуска адаптивной стимуляции. Например, ЭМГ также может служить для триггирования ТМС [73], как и поведенческие показатели. Однако именно ТМС-ЭЭГ является одним из универсальных подходов, применимых вне зависимости от зоны стимуляции и обладающих высоким временным разрешением. Проведены первые исследования, результаты которых продемонстрировали

принципиальную возможность такого подхода и его нейромодулирующее воздействие [30].

Еще одна сфера будущего применения запускаемой по ЭЭГ стимуляции в медицине — эпилепсия. Показана возможность осуществления онлайн-мониторинга эпилептиформной активности на ЭЭГ при регулировании параметров ТМС с обратной связью для вызывания и предотвращения эпилептических приступов в диагностических и терапевтических целях [68]. Основная проблема ТМС-ЭЭГ — эффективная оценка ЭЭГ онлайн, которая значительно осложнена наличием артефактов, связанных с ТМС. Будущее подобного подхода во многом зависит от прогресса в области разработки методов обнаружения и онлайн-коррекции артефактов ТМС-ЭЭГ.

Заключение

Метод ТМС-ЭЭГ представляет собой новый потенциально высокоинформативный инструмент исследования мозга. ТМС-ЭЭГ сегодня является самой распространенной технологией «ТМС+», которая по мере преодоления технических сложностей и разработки нового специализированного оборудования становится более доступной для клинических исследований и клинического использования. Уникальные возможности онлайн ТМС-ЭЭГ включают: исследование реактивности мозга на ТМС; количественную оценку эффектов при стимуляции немоторных зон; возможность изучения причинно-следственных связей между регионами мозга, исследуя пространственно-временное развитие ТМС-индуцированных изменений на ЭЭГ. Также все более реальным становится подход с использованием онлайн-записи ЭЭГ для определения оптимального момента предъявления магнитного стимула — подход состояниезависимой стимуляции. Онлайн ТМС-ЭЭГ пока остается достаточно технически сложной методикой и требует наличия специального оборудования. Большое внимание уделяется разработке новых методов анализа, алгоритмов подавления ТМС-обусловленных артефактов на ЭЭГ, в том числе для их онлайн-обнаружения. Это особенно важно для развития технологий адаптивной ЭЭГ-запускаемой стимуляции, обладающей большим потенциалом для разработки подходов индивидуализированной нейромодуляции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование финансировалось в рамках государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации «5-100», частично финансировано Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 16-04-01883).

Financing. The study was funded through the state project for providing support to the leading universities of the Russian Federation “5-100”, and partially funded by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 16-04-01883).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siebner H.R., Bergmann T.O., Bestmann S. et al. Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul* 2009;2(2):58–80. DOI: 10.1016/j.brs.2008.11.002. PMID: 20633405.
2. Farzan F., Vernet M., Shafi M.M. et al. Characterizing and modulating brain circuitry through transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. *Front Neural Circuits* 2016;10:73. DOI: 10.3389/fncir.2016.00073. PMID: 27713691.
3. Ilmoniemi R.J., Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010;22(4):233–48. DOI: 10.1007/s10548-009-0123-4. PMID: 20012350.
4. Véniero D., Bortoletto M., Miniussi C. TMS-EEG co-registration: on TMS-induced artifact. *Clin Neurophysiol* 2009;120(7):1392–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.04.023. PMID: 19535291.
5. Ives J.R., Rotenberg A., Poma R. et al. Electroencephalographic recording during transcranial magnetic stimulation in humans and animals. *Clin Neurophysiol* 2006;117(8):1870–5. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.04.010. PMID: 16793336.
6. Komssi S., Aronen H.J., Huttunen J. et al. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2002;113(2):175–84. DOI: 10.1016/S1388-2457(01)00721-0. PMID: 11856623.
7. Pascual-Leone A., Dhuna A., Roth B.J. et al. Risk of burns during rapid-rate magnetic stimulation in presence of electrodes. *Lancet* 1990;336(8724):1195–6. PMID: 1978057.
8. Thut G., Ives J.R., Kampmann F. et al. A new device and protocol for combining TMS and online recordings of EEG and evoked potentials. *J Neurosci Methods* 2005;141(2):207–17. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.06.016. PMID: 15661302.
9. Mäki H., Ilmoniemi R.J. EEG oscillations and magnetically evoked motor potentials reflect motor system excitability in overlapping neuronal populations. *Clin Neurophysiol* 2010;121(4):492–501. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.11.078. PMID: 20093074.
10. Komssi S., Kähkönen S. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. *Brain Res Rev* 2006;52(1):183–92. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.01.008. PMID: 16545462.
11. Virtanen J., Ruohonen J., Nätänen R., Ilmoniemi R.J. Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation. *Med Biol Eng Comput* 1999;37(3):322–26. PMID: 10505382.
12. Bonato C., Miniussi C., Rossini P.M. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol* 2006;117(8):1699–707. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.05.006. PMID: 16797232.
13. Thut G., Northoff G., Ives J.R. et al. Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) on functional brain activity: a combined event-related TMS and evoked potential study. *Clin Neurophysiol* 2003;114(11):2071–80. DOI: 10.1016/S1388-2457(03)00205-0. PMID: 14580605.
14. Mutanen T.P., Mäki H., Ilmoniemi R.J. The effect of stimulus parameters on TMS-EEG muscle artifacts. *Brain Stimul* 2013;6(3):371–6. DOI: 10.1016/j.brs.2012.07.005. PMID: 22902312.
15. Mutanen T.P., Kukkonen M., Nieminen J.O. et al. Recovering TMS-evoked EEG responses masked by muscle artifacts. *Neuroimage* 2016;139:157–66. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.028. PMID: 27291496.
16. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008–39. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. PMID: 19833552.
17. Nikouline V., Ruohonen J., Ilmoniemi R.J. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clin Neurophysiol* 1999;110(8):1325–8. PMID: 10454266.
18. Massimini M., Ferrarelli F., Huber R. et al. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005;309(5744):2228–32. DOI: 10.1126/science.1117256. PMID: 16195466.
19. Schlögl A., Keinrath C., Zimmermann D. et al. A fully automated correction method of EOG artifacts in EEG recordings. *Clin Neurophysiol* 2007;118(1):98–104. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.09.003. PMID: 17088100.
20. Sekiguchi H., Takeuchi S., Kadota H. et al. TMS-induced artifacts on EEG can be reduced by rearrangement of the electrode's lead wire before recording. *Clin Neurophysiol* 2011;122(5):984–90. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.09.004. PMID: 20920887.
21. Casarotto S., Romero Lauro L.J., Bellina V. et al. EEG responses to TMS are sensitive to changes in the perturbation parameters and repeatable over time. *PLOS One* 2010;5(4):102–81. DOI: 10.1371/journal.pone.0010281. PMID: 20421968.
22. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
23. Premoli I., Castellanos N., Rivolta D. et al. TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *J Neurosci* 2014;34(16):5603–12. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5089-13.2014. PMID: 24741050.
24. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017;6(1):48. DOI: 10.1186/s13643-017-0440-8. PMID: 28264713.
25. Lioumis P., Kicić D., Savolainen P. et al. Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. *Hum Brain Mapp* 2009;30(4):1387–96. DOI: 10.1002/hbm.20608. PMID: 18537115.
26. Farzan F., Barr M.S., Levinson A.J. et al. Reliability of long-interval cortical inhibition in healthy human subjects: a TMS-EEG study. *J Neurophysiol* 2010;104(3):1339–46. DOI: 10.1152/jn.00279.2010. PMID: 20573972.
27. Blankertz B., Lemm S., Treder M. et al. Single-trial analysis and classification of ERP components – a tutorial. *Neuroimage* 2011;56(2):814–25. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.048. PMID: 20600976.
28. Ilmoniemi R.J., Hernandez-Pavon J.C., Makela N.N. et al. Dealing with artifacts in TMS-evoked EEG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015;2015:230–3. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7318342. PMID: 26736242.
29. Hernandez-Pavon J.C., Metsomaa J., Mutanen T. et al. Uncovering neural independent components from highly artifactual TMS-evoked EEG data. *J Neurosci Methods* 2012;209(1):144–57. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.05.029. PMID: 22687937.
30. Zrenner C., Belardinelli P., Müller-Dahlhaus F., Ziemann U. Closed-loop neuroscience and non-invasive brain stimulation: a tale of two loops. *Front Cell Neurosci* 2016;10:92. DOI: 10.3389/fnecel.2016.00092. PMID: 27092055.
31. Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F. et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115(2):255–66. DOI: 10.3389/fncel.2016.00092. PMID: 14744565.
32. Thielscher A., Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and

- efficiency. Clin Neurophysiol 2004;115(7):1697–708. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.02.019. PMID: 15203072.
33. Wagner T., Gangitano M., Romero R. et al. Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. Neurosci Lett 2004;354(2):91–4. DOI: 10.1016/S0304-3940(03)00861-9. PMID: 14698446.
34. Lazzaro V.D., Mazzone A., Saturno F. et al. Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. Exp Brain Res 2001;141(1):121–7. DOI: 10.1007/s002210100863. PMID: 11685416.
35. Opitz A., Windhoff M., Heidemann R.M. et al. How the brain tissue shapes the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. Neuroimage 2011;58(3):849–59. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.069. PMID: 21749927.
36. Rosanova M., Casali A., Bellina V. et al. Natural frequencies of human corticothalamic circuits. J Neurosci 2009;29(24):7679–85. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0445-09.2009. PMID: 19535579.
37. Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. Clin Neurophysiol 1999;110(11):1842–57. PMID: 10576479.
38. Romei V., Brodbeck V., Michel C. et al. Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. Cereb Cortex 2008;18(9):2010–8. DOI: 10.1093/cercor/bhm229. PMID: 18093905.
39. Nikulin V.V., Kicić D., Kähkönen S., Ilmoniemi R.J. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. Eur J Neurosci 2003;18(5):1206–12. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02858.x. PMID: 12956719.
40. Premoli I., Biondi A., Carlesso S. et al. Lamotrigine and levetiracetam exert a similar modulation of TMS-evoked EEG potentials. Epilepsia 2017;58(1):42–50. DOI: 10.1111/epi.13599. PMID: 27808418.
41. Ziemann U., Reis J., Schwenkreis P. et al. TMS and drugs revisited 2014. Clin Neurophysiol 2015;126(10):1847–68. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.08.028. PMID: 25534482.
42. Vahabzadeh-Hagh A.M., Muller P.A., Pascual-Leone A. et al. Measures of cortical inhibition by paired-pulse transcranial magnetic stimulation in anesthetized rats. J Neurophysiol 2011;105(2):615–24. DOI: 10.1152/jn.00660.2010. PMID: 21160011.
43. Muller P.A., Dhamne S.C. Vahabzadeh-Hagh A.M. et al. Suppression of motor cortical excitability in anesthetized rats by low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. PLoS One 2014;9(3):910–65. DOI: 10.1371/journal.pone.0091065. PMID: 24646791.
44. Rotenberg A., Muller P., Birnbaum D. et al. Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat. Clin Neurophysiol 2008;119(12):2697–702. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.09.003. PMID: 18977170.
45. Komssi S., Kähkönen S., Ilmoniemi R.J. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. Hum Brain Mapp 2004;21(3):154–4. DOI: 10.1002/hbm.10159. PMID: 14755835.
46. Frantseva M., Cui J., Farzan F. et al. Disrupted cortical conductivity in schizophrenia: TMS-EEG study. Cereb Cortex 2014;24(1):211–21. DOI: 10.1093/cercor/bhs304. PMID: 23042743.
47. Voineskos A.N., Farzan F., Barr M.S. et al. The role of the corpus callosum in transcranial propagation. Biol Psychiatry 2010;68(9):825–31. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.021. PMID: 20708172.
48. Schutter D., van Honk J. An electrophysiological link between the cerebellum, cognition and emotion: frontal theta EEG activity to single-pulse cerebellar TMS. Neuroimage 2006;33(4):1227–31. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.055. PMID: 17023183.
49. Ferrarelli F., Massimini M., Sarasso S. et al. Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(6):2681–6. DOI: 10.1073/pnas.0913008107. PMID: 20133802.
50. Iscan Z., Nazarova M., Fedele T. et al. Pre-stimulus alpha oscillations and inter-subject variability of motor evoked potentials in single- and paired-pulse TMS paradigms. Front Hum Neurosci 2016;10:504. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00504. PMID: 27774060.
51. Dugué L., Marque P., VanRullen R. The phase of ongoing oscillations mediates the causal relation between brain excitation and visual perception. J Neurosci 2011;31(33):11889–93. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1161-11.2011. PMID: 21849549.
52. Farzan F., Barr M.S., Wong W. et al. Suppression of gamma-oscillations in the dorsolateral prefrontal cortex following long interval cortical inhibition: a TMS-EEG study. Neuropsychopharmacology 2009;34(6):1543–51. DOI: 10.1038/npp.2008.211. PMID: 19037204.
53. Casula E.P., Tarantino V., Basso D. et al. Low-frequency rTMS inhibitory effects in the primary motor cortex: insights from TMS-evoked potentials. Neuroimage 2014;98:225–32. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.065. PMID: 24793831.
54. Fedele T., Blagovechtchenski E., Nazarova M. et al. Long-range temporal correlations in the amplitude of alpha oscillations predict and reflect strength of intracortical facilitation: combined TMS and EEG study. Neuroscience. 2016;331:109–19. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.015. PMID: 27318302.
55. Kawasaki M., Uno Y., Mori J. et al. Transcranial magnetic stimulation-induced global propagation of transient phase resetting associated with directional information flow. Front Hum Neurosci 2014;8:1–13. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00173. PMID: 24723875.
56. Sarasso S., Boly M., Napolitani M. et al. Consciousness and complexity during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine. Curr Biol 2015;25(23):3099–105. DOI: 10.1016/j.cub.2015.10.014. PMID: 26752078.
57. Massimini M., Ferrarelli F., Murphy M.J. et al. Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. Cogn Neurosci 2010;1(3):176–83. DOI: 10.1080/17588921003731578. PMID: 20823938.
58. Sun Y., Farzan F., Mulsant B.H. et al. Indicators for remission of suicidal ideation following magnetic seizure therapy in patients with treatment-resistant depression. JAMA Psychiatry 2016;73(4):337–45. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3097. PMID: 26981889.
59. Kimiskidis V.K. Transcranial magnetic stimulation (TMS) coupled with electroencephalography (EEG): biomarker of the future. Rev Neurol (Paris) 2016;172(2):123–6. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.11.004. PMID: 26857413.
60. Ferreri F., Vecchio F., Vollero L. et al. Sensorimotor cortex excitability and connectivity in Alzheimer's disease: a TMS-EEG co-registration study. Hum Brain Mapp 2016;37(6):2083–96. DOI: 10.1002/hbm.23158. PMID: 26945686.
61. Barr M.S., Farzan F., Davis K.D. et al. Measuring GABAergic inhibitory activity with TMS-EEG and its potential clinical application for chronic pain. J Neuroimmune Pharmacol 2013;8(3):535–46. DOI: 10.1007/s11481-012-9383-y. PMID: 22744222.
62. Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M. et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. Sci Transl Med 2013;5(198):105. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006294. PMID: 23946194.
63. Conde V., Andreasen S.H., Petersen T.H. et al. Alterations in the brain's connectome during recovery from severe traumatic brain injury: protocol for a longitudinal prospective study. BMJ Open 2017;7(6):e016286. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016286. PMID: 28615277.

64. Radhu N., Garcia Dominguez L., Farzan F. et al. Evidence for inhibitory deficits in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain* 2015;138(Pt 2):483–97. DOI: 10.1093/brain/awu360. PMID: 25524710.
65. Bruckmann S., Hauk D., Roessner V. et al. Hyperactivity disorder: new insights from the electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation. *Brain* 2012;135(Pt 7):2215–30. DOI: 10.1093/brain/aws071. PMID: 22492560.
66. Shafi M.M., Vernet M., Klooster D. et al. Physiological consequences of abnormal connectivity in a developmental epilepsy. *Ann Neurol* 2015;77(3):487–503. DOI: 10.1002/ana.24343. PMID: 25858773.
67. Kimiskidis V.K., Tsimpiris A., Ryvlin P. et al. TMS combined with EEG in genetic generalized epilepsy: a phase II diagnostic accuracy study. *Clin Neurophysiol* 2017;128(2):367–81. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.11.013. PMID: 28007469.
68. Rotenberg A. Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy. *Brain Topogr* 2010;22(4):257–66. DOI: 10.1007/s10548-009-0116-3. PMID: 19921417.
69. Helfrich C., Pierau S.S., Freitag C.M. et al. Monitoring cortical excitability during repetitive transcranial magnetic stimulation in children with ADHD: a single-blind, sham-controlled TMS-EEG study. *PLoS One* 2012;7(11):500–73. DOI: 10.1371/journal.pone.0050073. PMID: 23185537.
70. Farzan F., Barr M.S., Levinson A.J. et al. Evidence for gamma inhibition deficits in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Brain* 2010;133(Pt 5):1505–14. DOI: 10.1093/brain/awq046. PMID: 20350936.
71. Thut G., Veniero D., Romei V. et al. Article rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Curr Biol* 2011;21(14):1176–85. DOI: 10.1016/j.cub.2011.05.049. PMID: 21723129.
72. Lett T.A., Kennedy J.L., Radhu N. et al. Prefrontal white matter structure mediates the influence of GAD1 on working memory. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(9):2224–31. DOI: 10.1038/npp.2016.14. PMID: 26822489.
73. Buetefisch C., Heger R., Schicks W. et al. Hebbian-type stimulation during robot-assisted training in patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25(7):645–55. DOI: 10.1177/1545968311402507. PMID: 21606211.

Эпидемиологические и клинические особенности миастении на территории Красноярского края

Э.Д. Гасымлы¹, Н.В. Исаева¹, С.В. Прокопенко¹, Ю.Н. Андон²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Контакты: Эльтадж Джамил кызы Гасымлы elya_qasimli@mail.ru

Цель исследования — изучение эпидемиологических и клинических особенностей миастении на территории Красноярского края.

Материалы и методы. Объектом исследования стали данные 314 пациентов с миастенией, зарегистрированные Красноярским краевым медицинским информационным аналитическим центром. Из них 87 пациентов находились под постоянным динамическим наблюдением.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 45,4 года (стандартное отклонение 4,5 года). Число заболевших женщин — 66 (75,86 %), что в 3 раза больше, чем мужчин, — 21 (24,14 %). Распространенность составила 10,98 на 100 тыс. населения, первичная заболеваемость — 0,01 на 1000.

Заключение. Установлены особенности клинического течения заболевания у пациентов, проживающих на территории Красноярского края, формируется краевой регистр больных. С сентября 2016 г. открыт кабинет нервно-мышечной патологии на базе консультативной поликлиники Краевой клинической больницы.

Ключевые слова: миастения, распространенность, заболеваемость, здравоохранение, регистр учета пациентов с миастенией

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-33-38

Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia in the Krasnoyarsk region

E.D. Gasyimly¹, N.V. Isaeva¹, S.V. Prokopenko¹, Yu.N. Andon²

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State University; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Aim. To study the epidemiological features of myasthenia gravis in the Krasnoyarsk region.

Materials and methods. 314 cases of myasthenia gravis, registered by the Krasnoyarsk regional health information analytical center, 87 of these patients were under constant monitoring.

Results. Mean age of the patients was 45.4 (SD 4.5) years. The number of women in the observed group — 66 (75.86 %), which was 3 times more than men — 21 (24.14 %). The prevalence was 10.98 per 100.000 population, the primary incidence — 0.01 by 1000.

Conclusion. Clinical features of the disease in the region were established, the register of patients with myasthenia was formed. From September 2016 a department of the neuromuscular pathology on the basis of advice Regional Hospital was formed.

Key words: myasthenia gravis, prevalence, incidence, healthcare, register of patients with myasthenia gravis

Введение

Миастения — аутоиммунное заболевание со сложным патофизиологическим механизмом поражения структур нервно-мышечного аппарата. В основе развития болезни лежит выработка антител, преимущественно к ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны, что сопровождается нарушением нервно-мышечной передачи. Главной клинической особенностью миастении является прогрессирующая слабость и патологическая утомляемость различных мышечных групп [1–4].

Значительный интерес исследователей привлекает изучение эпидемиологических особенностей миастении.

Большинство авторов отмечают рост числа пациентов с данной патологией в различных регионах. Так, за последние полвека заболеваемость миастенией возросла с 3,1 до 15–24 на 100 тыс. населения [2, 4–9]. В связи с этим исследования по изучению эпидемиологических показателей миастении являются необходимой основой для оптимизации диагностических и лечебных мероприятий, прогнозирования течения и исходов заболевания, оценки социального ущерба и экономических затрат [10, 11]. Наиболее изучены эпидемиологические особенности миастении в Беларуси, Италии, Сербии, Дании, Великобритании, Ирландии, Швеции, Китае, Японии, США, где распро-

страненность заболевания варьирует до 24 на 100 тыс. населения [3, 5, 9, 10, 12–15]. Например, в Италии за последние 20 лет отмечен рост заболеваемости миастенией с 6,2 до 11,1 на 100 тыс. жителей [9, 15].

В России наиболее изучена эпидемиологическая ситуация в тех регионах, где созданы миастенические центры и ведутся регистры пациентов с данным заболеванием.

По данным ряда исследований, распространенность миастении в Московской области составила в среднем 8,95 на 100 тыс. населения [16]. За период с 2003 по 2012 г. показатель распространенности миастении в Ленинградской области составил 5,4 на 100 тыс. населения [1]. В Самарской области зарегистрирован более высокий аналогичный показатель — 9,7 на 100 тыс. населения [6], в Республике Коми, напротив, он не превышает 5,03 на 100 тыс. населения [7]. Средняя ежегодная заболеваемость в данном регионе за последние 10 лет составила 0,73 на 100 тыс. населения [7]. Известно, что миастения носит преимущественно прогрессирующий характер течения: примерно в 85 % случаев в первые 3 года от дебюта глазной формы миастении присоединяются симптомы поражения бульбарных мышц и мышц конечностей [17]. Наиболее грозное осложнение заболевания — миастенический криз, частота развития которого может составлять до 20–30 %, чаще у пациентов с тимомой [18, 19].

Красноярский край является одним из крупнейших регионов России. Согласно данным Росстата на 01.01.2016 численность населения Красноярского края в 2015 г. составила 2865908 человек. Большая площадь (до 2366797 км²) и протяженность (до 3000 км) региона, низкая плотность населения (1,2 чел/км²) создают проблемы по организации своевременного оказания медицинской помощи пациентам с различными заболеваниями, в том числе с миастенией.

Исследование эпидемиологических показателей и особенностей клинического течения миастении у пациентов, проживающих на территории Красноярского края, до настоящего времени не проводилось, что и определило выбор направления настоящей работы.

Цель исследования — изучение эпидемиологических и клинических особенностей миастении у пациентов, проживающих на территории Красноярского края.

Материалы и методы

Проанализированы собственные данные наблюдения пациентов с миастенией на базе Краевой клинической больницы г. Красноярска и показатели зарегистрированных случаев заболевания на территории края по данным Красноярского краевого медицинского информационного аналитического центра за 2015 г. Кроме того, оценены результаты дистанционного анкетирования врачей-неврологов

города и края, которые вносили в специально разработанную электронную форму информацию о числе наблюдаемых больных миастенией, форме заболевания, объеме проводимой терапии и степени компенсации состояния.

Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией Б.М. Гехта и соавт. [19], верифицировали с учетом жалоб, данных анамнеза, неврологического осмотра с тестами на физическую нагрузку, прозеринового пробы, результатов электронейромиографии с декремент-тестом, в ряде случаев исследовали уровень антител к ацетилхолиновым рецепторам (лаборатория «Инвитро»). При наличии бульбарных и глазодвигательных нарушений выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга. Всем пациентам назначали общеклинические анализы крови и мочи, мультиспиральную компьютерную томографию переднего средостения, при необходимости проводили консультации смежных специалистов. Каждого пациента фиксировали в регистре больных с указанием наиболее полных паспортных, клинических данных, результатов обследования, объема проводимой терапии и динамики состояния. В исследование включали больных обо-его пола с диагнозом миастении, постоянно проживающих на территории Красноярского края, давших письменное согласие на участие в исследовании.

Для оценки взаимосвязи возраста и характера течения заболевания пациенты были разделены на 2 группы: до 40 лет и после 40 лет.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью пакета IBM SPSS Statistics v. 19. Использовали метод описательной статистики, результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для подтверждения достоверности различий между группами применяли критерий Манна–Уитни, статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между качественными параметрами использовали метод анализа произвольных таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 , значимым считали результат выше критического значения. Первичную заболеваемость рассчитывали как отношение числа впервые в жизни зарегистрированных случаев заболеваний за год, умноженного на 1000, к среднегодовой численности населения в регионе [20]. Распространенность оценена как отношение общего числа всех зарегистрированных случаев заболевания в текущем периоде, к ранее установленных, так и впервые выявленных, умноженного на 1000, к среднегодовой численности населения [20].

Результаты

По данным Красноярского краевого медицинского информационного аналитического центра за 2015 г., на территории Красноярского края зарегистрировано 314 пациентов с установленным диагнозом миастении,

из них 284 пациента в возрасте старше 18 лет, у 26 заболевание дебютировало до 14 лет, у 4 — в возрасте 15–18 лет. В 2015 г. на территории края зарегистрировано 31 случай дебюта заболевания. Первичная заболеваемость по Красноярскому краю за 2015 г. составила 0,0108 на 1000 населения, распространенность — 10,98 на 100 тыс.

На базе Краевой клинической больницы г. Красноярска за период с 2012 по 2015 г. с диагнозом аутоиммунной миастении под наблюдением находились 87 больных, что составляет 27,7 % от общего числа пациентов с данной патологией в регионе. Средний возраст пациентов в обследуемой группе — 45,4 года (стандартное отклонение (СО) 4,5 года). Число женщин, находящихся на активном динамическом наблюдении, в 3 раза больше, чем мужчин (75,86 % против 24,14 %). Возраст пациентов на момент клинической манифестации миастении составил $39,9 \pm 3,09$ года. Дебют клинических проявлений миастении у женщин регистрировался в среднем в $38,8 \pm 2,96$ года, что было на 3 года раньше, чем у мужчин, — $42,3 \pm 3,21$ года. Период с момента появления первых симптомов до установления диагноза миастении нередко составлял от нескольких месяцев до нескольких лет, в среднем около $1,4 \pm 0,2$ года. В ряде случаев пациенты наблюдались с диагнозами «хроническая ишемия головного мозга», «стволовой энцефалит», «инсульт в вертебробазилярном бассейне».

Анализ возрастной структуры показал, что среди больных, состоящих на учете в Краевой клинической больнице, преобладают пациенты молодого возраста от 20 до 40 лет — 37 (42,53 %) человек. Число больных в возрасте 40–60 лет и старше 60 лет примерно равно и составляет 23 (26,44 %) и 27 (31,03 %) соответственно. Число женщин в наблюдаемой группе — 66 (75,86 %), мужчин — 21 (24,14 %), что можно выразить соотношением 3:1. Наибольшее преобладание женщин зарегистрировано в возрастной группе 20–40 лет, соотношение составило 3,7:1. В возрасте 40–60 лет соотношение больных женского и мужского пола составило 3:1, после 60 лет — 1,6:1.

В клинической структуре болезни преобладала (75,80 %) генерализованная форма, выявленная у всех больных в возрасте до 20 лет, у 30 (88,20 %) из 34 пациентов в возрасте 20–40 лет, у 14 (60,90 %) из 23 больных в возрасте 40–60 лет и у 18 (66,67 %) из 27 пациентов старше 60 лет. Глазная форма отмечена у 10 (11,50 %) из 87 больных. Инвалидность по миастении имели 12 (13,84 %) пациентов.

Тимомассоциированная миастения наблюдалась у 5-й части ($n = 18$ (20,69 %)) больных. Тимому чаще выявляли у пациентов молодого возраста с генерализованной формой заболевания. Тимомэктомию провели 14 (77,8 %) из 18 пациентов с тимомой, в основном по направлению в клиники федерального подчинения Москвы, Новосибирска и Томска.

Обнаружена взаимосвязь возраста пациентов и характера течения заболевания (табл. 1). Более тяжелое прогрессирующее течение болезни практически в 2 раза чаще регистрировали в возрастной группе до 40 лет. Стационарное течение заболевания преобладало у пациентов старше 40 лет. Влияния продолжительности заболевания на тяжесть клинических проявлений миастении нами не зарегистрировано.

Анализ объема выполняемой терапии, в том числе в зависимости от возраста (табл. 2), выявил следующее: всем пациентам проводили симптоматическую терапию (пиридостигмина бромид 60 Н в дозе 180–360 мг/сут, препараты калия 1–3 г/сут), из них 10 больных получали исключительно данный вид терапии; патогенетическая иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды — метилпреднизолон или преднизолон, и/или цитостатики — азатиоприн, циклоспорин А) была назначена 55 (63,2 %) больным. Нерегулярные курсы плазмафереза получали 14 (16,9 %) пациентов, курсы внутривенных высокодозных иммуноглобулинов — 8 (9,2 %).

Кризисы при миастении в анамнезе зарегистрированы у 15 (21,4 %) больных, средний возраст пациентов в этой группе составил 36,0 (СО 2,03) года. Декомпенсация заболевания у большинства пациентов возникала на фоне перенесенной острой вирусной инфекции, после тяжелых стрессовых ситуаций, при самостоя-

Таблица 1. Распределение пациентов с миастенией по возрасту и характеру течения, n (%)

Table 1. Distribution of patients with myasthenia by age and treatment type, n (%)

Характер течения заболевания Disease progression type	До 40 лет ($n = 48$) Under 40 years ($n = 48$)	После 40 лет ($n = 39$) Below 40 years ($n = 39$)
Миастенические эпизоды Episodes of myasthenic crisis	4 (8,3)	1 (2,6)
Стационарное течение In-patient course	21 (43,7)	28 (71,8)
Прогрессирующее течение Progressive course	23 (47,9)	10 (25,6)

Примечание. Применяли метод анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . За достоверные принимали различия на уровне значимости 95 % при $p < 0,05$.

Note. Arbitrary-sized contingency tables with the χ^2 -test were analyzed. Significant differences corresponded to 95 % level of significance at $p < 0.05$.

Таблица 2. Распределение пациентов с миастенией в зависимости от возраста и проводимой терапии, n (%)

Table 2. Distribution of patients with myasthenia by age and treatment scale, n (%)

Терапия Treatment	До 40 лет (n = 45) Under 40 years (n = 45)	После 40 лет (n = 32) Below 40 years (n = 32)
Глюкокортикостероиды Glucocorticoids	22 (48,9)	19 (59,8)
Цитостатики Cytostatics	10 (22,2)	4 (12,5)
Плазмаферез Plasmapheresis	8 (17,8)	6 (18,7)
Внутривенные высокодозные иммуноглобулины в анамнезе History of intravenous high-dose immunoglobulins	5 (11,1)	3 (9,4)

Примечание. Применяли метод анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . За достоверные принимали различия на уровне значимости 95 % при $p < 0,05$.

Note. Arbitrary-sized contingency tables with the χ^2 -test were analyzed. Significant differences corresponded to 95 % level of significance at $p < 0.05$.

тельном снижении дозы или отмене глюкокортикостероидов. У большинства ($n = 11$ (73,3 %)) пациентов после купирования криза отмечена длительная стабилизация состояния, что объясняется проведенной коррекцией объемов патогенетической терапии.

Обсуждение

В ходе исследования получены сведения об эпидемиологии миастении в Красноярском крае, рассчитаны предварительные показатели распространенности, заболеваемости миастении в регионе, что может являться основой для сравнительного анализа и дальнейшего мониторинга.

Полученные эпидемиологические показатели сопоставимы с аналогичными данными других регионов России, где имеется специализированный прием для пациентов с миастенией (в том числе в Самарской, Ленинградской, Московской областях и Республике Башкортостан). При этом выявлен ряд особенностей, характерных для исследованного региона. Показатель распространенности миастении в Красноярском крае составляет 10,98 на 100 тыс. населения, что превышает аналогичные данные по Московской и Самарской областям, Республике Коми, в ряде стран ближнего и дальнего зарубежья [6, 16]. Более высокие, чем в Красноярском крае, показатели распространенности миастении опубликованы в работах американских и итальянских авторов [10, 14].

Миастения у пациентов Красноярского края наблюдается преимущественно у лиц активного, трудоспособного возраста, причем у женщин средний возраст дебюта в среднем на 3,5 года меньше, чем у мужчин. Число женщин, находящихся на активном динамическом наблюдении, в 3 раза больше, чем мужчин, что совпадает с данными работ других авторов [6, 8, 9, 21].

В исследованной когорте у пациентов в возрасте до 40 лет чаще встречается патология тимуса в виде гиперплазии и тимомы. Декомпенсация миастении

в большинстве случаев развивалась в группе пациентов до 40 лет, сопровождалась развитием дыхательных и бульбарных нарушений, представляющих угрозу для жизни. Нами была выявлена взаимосвязь возраста и тяжести течения заболевания, объема получаемой терапии (см. табл. 1, 2).

Полиморфизм клинических проявлений миастении, недостаточная настороженность врачей в отношении данного заболевания ввиду его относительно редкой встречаемости в отдельных регионах края, вероятно, могли влиять на своевременность и качество диагностики.

Представленные эпидемиологические и клинические особенности миастении у пациентов, проживающих на территории Красноярского края, в частности большая встречаемость и более тяжелое течение у пациентов работоспособного возраста, обосновывают необходимость создания специализированной службы в регионе в целях своевременной диагностики и дифференциального диагноза миастении, динамического наблюдения за характером и типом течения заболевания, индивидуального подхода к разработке диагностических и лечебно-реабилитационных схем, оценки эффективности проводимого лечения. В перспективе планируется дальнейшая динамическая оценка анализируемых в статье показателей, что является важным для планирования и организации системы оказания медицинской помощи пациентам с миастенией на территории края.

Заключение

Результаты исследования явились основой для открытия кабинета нервно-мышечной патологии на базе консультативно-диагностической поликлиники Краевой клинической больницы г. Красноярска. Создание специализированного приема и ведение регистра больных на базе ведущего многопрофильного лечебного учреждения края направлены на повышение качества диагностики, лечения и диспансерного

наблюдения пациентов с миастенией, более тесное взаимодействие со смежными специалистами (торакальными хирургами, эндокринологами, генетиками,

клиническими фармакологами и др.), проведение мониторинга эпидемиологических показателей заболевания в регионе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке КГАУ «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» в рамках реализации проекта «Создание системы информационно-программной поддержки больных с миастенией на территории Красноярского края».

Financing. The study was supported by the Krasnoyarsk Regional Fund for Support of Scientific and Technical Activities under the project "Development of a system for informational and software support of patients with myasthenia in the Krasnoyarsk Region".

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б. Основные клиничко-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области. Ученые записки СПГМУ им. академика И.П. Павлова 2015;22(4):40–2. [Zaslavskiy L.G., Khurshilov A.B. Main clinic and epidemiological factors of myasthenia in Leningrad region. Uchenye zapiski SPGMU im. akad. I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University 2015;22(4):40–2. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-4-40-43.
2. Ahmed S., Kirmani J.F., Janjua N. et al. An update on myasthenic crisis. Curr Treat Options Neurol 2005;7(2):129–41. DOI: 10.1007/s11940-005-0022-2. PMID: 15676116.
3. Berrih-Aknin S., Frenkian-Cuvelier M., Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. J Autoimmun 2014;48–49:143–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.003. PMID: 24530233.
4. Conti-Fine B.M., Milani M., Kaminski H.J. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest 2006;116(11):2843–54. DOI: 10.1172/JCI29894. PMID: 17080188.
5. Лихачев С.А., Куликова С.Л., Астапенко А.В. Эпидемиология миастении в Республике Беларусь. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;(1):54–7. [Likhachev S.A., Kulikova S.L., Astapenko A.V. Epidemiology of myasthenia gravis in the Republic of Belarus. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;(1):54–7. (In Russ.)].
6. Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области. Саратовский научно-медицинский журнал 2012;(1):91–5. [Romanova T.V. Samara epidemiological research of myasthenia gravis. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2012;(1):91–5. (In Russ.)].
7. Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. Эпидемиология, клиничко-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера. Международный неврологический журнал 2009;23(1):71–5. [Bondarenko L.A., Penina G.O. Epidemiology, clinical and functional characteristics, and quality of life of patients with myasthenia living in the European North. Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal = International Neurological Journal 2009;23(1):71–5. (In Russ.)].
8. Barnett C., Bril V., Kapral M. Development and validation of the Myasthenia Gravis Impairment Index. Neurology 2016;87(9):879–86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002971. PMID: 27402891.
9. Mantegazza R., Baggi F., Antozzi C. et al. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. Ann N Y Acad Sci 2003;9:413–23. DOI: 10.1196/annals.1254.054. PMID: 14592909.
10. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol 2010;10:2–9. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46. PMID: 20565885.
11. Gilhus N.E., Verschuuren J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol 2015;14(10):1023–36. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3. PMID: 26376969.
12. Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. Neuromuscul Disord 2016;26(1):41–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.10.009. PMID: 26573434.
13. McGrogan A., Sneddon S., Vries C.S. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology 2010;34(3):171–83. DOI: 10.1159/000279334. PMID: 20130418.
14. Murai H., Yamashita N., Watanabe M. et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nation wide survey. J Neurol Sci 2011;305(1–2):97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.004. PMID: 21440910.
15. Pallaver F., Riviera A.P., Piffer S. et al. Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. Neuroepidemiology 2011;36(4):282–7. DOI: 10.1159/000328863. PMID: 21757957.
16. Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Сидорова О.П. Популяционные исследования миастении в Московской области. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;(5):52–5. [Neretin V.Ya., Agafonov B.V., Sidorova O.P. Populational studies of myasthenia in the Moscow Region. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;(5):52–5. (In Russ.)].
17. Juel V.C., Massey J.M. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis 2007;2:44. DOI: 10.1186/1750-1172-2-44. PMID: 17986328.
18. Щербак Н.И., Павлова Е.М., Санадзе А.Г. Клинический случай миастенического криза: возможные механизмы развития, особенности клинического течения и тактика ведения. Неврологический журнал 2010;15(3):35–41. [Shcherbakova N.I., Pavlova E.M., Sanadze A.G. A case report of myasthenic crisis: possible pathogenetic mechanisms, clinical features and

- therapeutic strategy. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal* 2010;15(3):35–41. (In Russ.).
19. Малкова Н.А. Миастения. Принципы диагностики и лечения, тактика ведения больных. Методическое письмо. Медицина неотложных состояний 2008;14(1):82–5. [Malkova N.A. Myasthenia. Principles of diagnosis and treatment, patient management tactics. Instructional letter. *Medsina* neotlozhnikh sostoyaniy = Emergency Medicine 2008;14(1):82–5. (In Russ.)].
 20. Миняев В.А. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 520 с. [Minyaev V.A. Public health and healthcare. Moscow: MEDpress-inform, 2003. 520 p. (In Russ.)].
 21. Алексеева Т.М., Косачев В.Д., Халмурзина А.Н. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни* 2016;(3):10–16. [Alekseeva T.M., Kosachev V.D., Khalmurzina A.N. Clinical and immunological features and treatment of myasthenia gravis in the elderly (review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;(3):10–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-10-16.

Нормативные показатели функционального состояния мышц запирающего аппарата прямой кишки по данным нейрофизиологического исследования

О.Ю. Фоменко¹, Ю.А. Шельгин^{1,2}, А.Ю. Титов¹, С.В. Белоусова¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адилья, 2;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Оксана Юрьевна Фоменко info@gncr.ru

Цель работы — оценка нормативных величин нейрофизиологических показателей наружного анального сфинктера и мышц тазового дна при использовании метода интерференционной электромиографии.

Материалы и методы. Анализ электромиографии проведен у 33 добровольцев, не имеющих жалоб на нарушение функции держания кишечного содержимого и опорожнения прямой кишки, — 20 (60,6 %) мужчин (средний возраст $57,3 \pm 9,4$ года) и 13 (39,4 %) женщин (средний возраст $55,3 \pm 12,8$ года). Внутрианальным электродом регистрировались суммарные показатели сократительной способности анального жома — фоновая и произвольная биоэлектрическая активность (БЭА). Получены интегральные показатели средней и максимальной амплитуды БЭА для мышц запирающего аппарата прямой кишки (ЗАПК) в покое, при произвольном сокращении, пробах с натуживанием и при повышении внутрибрюшного давления.

Результаты. Получены нормативные величины БЭА мышц ЗАПК, позволяющие качественно и количественно оценивать функцию мышц тазового дна, которые можно использовать при проведении дополнительных мультицентровых исследований для создания унифицированного алгоритма оценки ЗАПК и мышц тазового дна.

Ключевые слова: наружный анальный сфинктер, запирающий аппарат прямой кишки, интерференционная электромиография

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-39-43

Standard characteristics of functional state of the rectal obturator muscles obtained from neurophysiological examination

O. Yu. Fomenko¹, Yu. A. Shelygin^{1,2}, A. Yu. Titov¹, S. V. Belousova¹

¹A. N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

The objective was to evaluate standard neurophysiological characteristics of the external anal sphincter and pelvic floor muscles using electromyography interference pattern analysis.

Materials and methods. Electromyography was performed in 33 volunteers without complaints of bowel incontinence or bowel evacuation disorders: 20 (60.6 %) men (mean age 57.3 ± 9.4 years) and 13 (39.4 %) women (mean age 55.3 ± 12.8 years). Intra-anal electrode registered cumulative values of contractile force of sphincter ani externum: background and voluntary bioelectrical activity (BEA). Integral values of mean and maximal BEA amplitude for the rectal obturator muscles at rest, for voluntary contraction, during straining, and with increased intra-abdominal pressure were calculated.

Results. Standard values of BEA of the rectal obturator muscles were obtained. These values can be used for qualitative and quantitative evaluation of pelvic floor muscles function and in additional multicenter studies aimed at development of a unified algorithm of rectal obturator and pelvic floor muscles evaluation.

Key words: external anal sphincter, rectal obturator muscles, electromyography interference

Введение

Недостаточность анального сфинктера (НАС) — частичное или полное нарушение произвольного или непроизвольного удержания кишечного содержимого. Недержание кала (анальная инконтиненция) — повторяющееся, неконтролируемое отхождение

фекалий или газов по крайней мере в течение 1 мес, в том числе у детей от 4 лет [1, 2]. Такое состояние является весьма частым, однако степень его распространенности определить довольно сложно в связи с табуированностью проблемы. По данным международных популяционных исследований им страдает

от 0,4 до 18,0 % населения, и в 45–50 % случаев проблема отмечается среди инвалидов и психически больных лиц [3], достигая 65 % у лежачих пациентов гериатрических стационаров [4]. При этом существенно чаще анальная инконтиненция встречается у женщин [5].

Недержание кала является 2-й по частоте (после деменции) причиной социальной изоляции пожилых и старых людей [4, 6]. Чаще всего к недержанию кала приводят сахарный диабет, инсульт, спинальная травма, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, хирургические онкопроктологические и проктологические вмешательства, врожденные аномалии развития [7]. До 40 % гериатрических пациентов страдают комбинированным недержанием мочи и кала [4]. В большинстве случаев этиология анальной инконтиненции многофакторна, что требует комплексного подхода к рассмотрению данной проблемы [2].

НАС плохо поддается лечению и реабилитации, приводит к социальной дезадаптации и инвалидизации [3, 8]. Это определяет высокую экономическую и социальную значимость исследований по изучению этиопатогенеза, оценке степени выраженности недержания и разработке новых диагностических подходов в обследовании пациентов с анальной инконтиненцией. Клинически выделяют 3 степени НАС: I – недержание газов; II – недержание газов и жидкого кала; III – недержание всех элементов кишечного содержимого [2]. По этиологии НАС может быть органической, функциональной и смешанной [1, 2]. Для определения степени анальной инконтиненции, разработки методов лечения обязательной является диагностика нарушений функции запирательного аппарата прямой кишки (ЗАПК).

Для оценки функционального состояния тазового дна предложены нейрофизиологические методы. У пациентов с недержанием кала часто применяют стимуляционную электромиографию (ЭМГ) с электродом Св. Марка для оценки латентности М-ответа наружного анального сфинктера при стимуляции полового нерва [9–14]. Регистрация вызванного моторного ответа мышц тазового дна возможна при сегментарной магнитной стимуляции (МС) пояснично-крестцовой области с использованием игольчатых, стандартных внутрианальных или специальных ЭМГ-электродов [15–19].

Одним из самых распространенных и хорошо воспроизводимых методов остается неинвазивная оценка функционального состояния ЗАПК и тазового дна с помощью интерференционной ЭМГ [9, 11, 12, 20–24]. Для регистрации биоэлектрической активности (БЭА) мышц ЗАПК и тазового дна используются внутрианальные или игольчатые электроды. ЭМГ игольчатыми электродами относится к малоинвазивным методам исследования, при этом она причиняет дискомфорт пациенту по сравнению с методами

интерференционной ЭМГ. С учетом неинвазивности, безболезненности и информативности внутрианальной ЭМГ ряд авторов считают это исследование наиболее предпочтительным [20, 25]. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association, AGA), методы внутрианальной регистрации ЭМГ-активности имеют основное значение для оценки суммарной сократительной способности наружного сфинктера и тазового дна [12].

Несмотря на то что наружный анальный сфинктер и структуры тазового дна относятся к поперечно-полосатой мускулатуре, регистрируемая БЭА имеет свои особенности [9]. Основные различия определяются меньшими значениями амплитуды ЭМГ-сигнала от мышц тазового дна, что требует анализа кривых со значением амплитуды ЭМГ в основном 20–200 мкВ и выше [26]. В норме тоническая активность мышц наружного анального сфинктера в покое, по данным литературы, составляет $15,2 \pm 2,1$ мкВ, при произвольном сокращении и пробах с повышением внутрибрюшного давления (кашель, напряжение мышц передней брюшной стенки) увеличивается до $74,3 \pm 13,7$ мкВ [8, 26]. При натуживании наблюдается синхронное ингибирование БЭА мышц тазового дна и наружного сфинктера, что расценивается как нормальная физиологическая реакция. Увеличение БЭА при натуживании является парадоксальной реакцией пуборектальной мышцы [9, 20].

Цель исследования – оценка нейрофизиологических показателей для объективной диагностики функционального состояния наружного анального сфинктера и мышц тазового дна, а также определение нормативных величин БЭА наружного сфинктера при интерференционной ЭМГ.

Материалы и методы

Были проанализированы данные 33 добровольцев, проходивших обследование в лаборатории клинической патофизиологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих в период с ноября 2015 г. по февраль 2016 г. Нормативные параметры интерференционной внутрианальной ЭМГ с использованием внутрианального ЭМГ-электрода (Anal Probe PR-13, Тайвань), сертифицированного в России, получены у 20 (60,6 %) мужчин (средний возраст $57,3 \pm 9,4$ года) и 13 (39,4 %) женщин (средний возраст $55,3 \pm 12,8$ года). Критерием включения являлись отсутствие жалоб на недержание кишечного содержимого (0 баллов по шкале инконтиненции Wexner) [8] и нарушение дефекации (0 баллов по шкале оценки степени нарушения эвакуаторной функции ГНЦК им. А.Н. Рыжих) [27].

Сравнительный анализ показателей осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей (с учетом результатов предшествующей проверки параметров по типу распределения).

При определении референтного диапазона применяли математический и статистический подходы, согласно которым в устанавливаемый интервал попадают 99 % результатов исследований конкретного признака у здоровых лиц. Для автоматизации использовали статистический пакет Statistica для Windows 12.0.

Основными параметрами интерференционной компьютерной ЭМГ являлись:

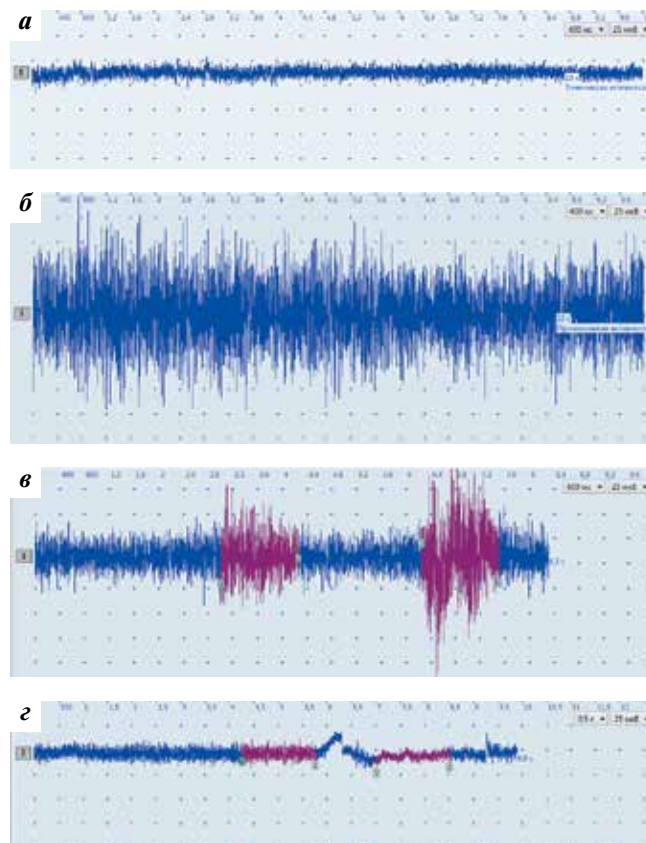
- средняя амплитуда (СрА), в мкВ — усредненное абсолютное значение амплитуды по всем отсчетам на заданном интервале времени;
- максимальная амплитуда (МА), в мкВ, в выбранном участке зарегистрированной кривой.

Метод внутрианальной ЭМГ. Предварительную подготовку кишечника пациента осуществляли с помощью очистительной клизмы или фосфатных микроклизм.

ЭМГ-исследование проводили по стандартной методике [26] в положении больного лежа на левом боку, с согнутыми в коленях ногами, в максимально расслабленном состоянии. Заземляющий электрод располагали на правой голени обследуемого пациента. Внутрианальный электрод, смазанный электропроводным гелем, вводили в анальный канал так, чтобы контактная регистрирующая поверхность находилась в проекции наружного сфинктера. Для регистрации БЭА *m. puborectalis* электрод вводили на глубину до 3,5–4,5 см от входа в анальный канал.

Период адаптации пациента и затухание анального рефлекса, вызванного введением датчика, в среднем составляли 3 мин, после чего в течение 10 с регистрировалась тоническая БЭА в покое. Затем БЭА мышц ЗАПК регистрировали при произвольном сокращении наружного сфинктера в течение 10 с и в ответ на пробу с повышением внутрибрюшного давления. Увеличение амплитуды ЭМГ-сигнала при указанных пробах считали нормальной рефлекторной реакцией наружного сфинктера [9, 26]. Эти пробы характеризовали сохранность нервно-рефлекторных связей анального сфинктера и мышц тазового дна. Следует отметить, что современные цифровые методы регистрации ЭМГ-сигнала обладают рядом преимуществ за счет возможности объективизации полученных данных и последующего математического и статистического анализа регистрируемой кривой. Все полученные нами результаты подвергались компьютерной обработке и выводились на экран в виде оцифрованной ЭМГ-кривой по указанным ниже электрофизиологическим показателям (см. рисунок).

Для оценки функциональных расстройств дефекации использовали пробу с натуживанием [28], для чего исследование проводили в положении больного лежа на левом боку при тех же условиях, что и ЭМГ наружного сфинктера, но анальный ЭМГ-электрод вводили уже на глубину 3,5–4,5 см. После периода



Пример результатов внутрианального электромиографического (ЭМГ) обследования здорового испытуемого Д., 63 лет: а — тоническая активность в покое; амплитуда интерференционной ЭМГ не превышает 50 мкВ, средняя амплитуда (СрА) 14,2 мкВ, максимальная амплитуда (МА) 28,5 мкВ; б — биоэлектрическая активность (БЭА) при произвольном сокращении запирающего аппарата прямой кишки, увеличение амплитуды интерференционной ЭМГ: СрА = 43,4 мкВ, МА = 218,0 мкВ; в — анализ равных участков ЭМГ-кривой длительностью 2,5 с: при пробе с напряжением мышц передней брюшной стенки (1–1), СрА = 29,5 мкВ, МА = 123,0 мкВ; при кашлевой пробе (2–2), рефлекторное увеличение БЭА: СрА = 38,1 мкВ, МА = 222,0 мкВ; г — анализ равных участков ЭМГ-кривой длительностью 2,5 с при регистрации БЭА *m. puborectalis*: (1–1) — до пробы с натуживанием, СрА = 14,2 мкВ, МА = 30,4 мкВ; (2–2) — снижение БЭА (расслабление мышцы) при пробе с натуживанием, СрА = 12,1 мкВ, МА = 18,9 мкВ

An example of intra-anal electromyography (EMG) examination of healthy patient D., 63 years: a — tonic activity at rest; amplitude of EMG interference pattern doesn't exceed 50 μ V, mean amplitude (MeA) is 14.2 μ V, maximal amplitude (MA) is 28.5 μ V; б — bioelectrical activity (BEA) during voluntary contraction of the rectal obturator muscles, increased amplitude of EMG interference pattern: MeA = 43.4 μ V, MA = 218.0 μ V; в — analysis of equivalent 2.5 s fragments of EMG curve: examination with contracted anterior abdominal wall (1–1), MeA = 29.5 μ V, MA = 123.0 μ V; during coughing (2–2), reflexive BEA increase: MeA = 38.1 μ V, MA = 222.0 μ V; г — analysis of equivalent 2.5 s fragments of EMG curve during *m. puborectalis* BEA registration: (1–1) — before straining, MeA = 14.2 μ V, MA = 30.4 μ V; (2–2) — decreased BEA (muscle relaxation) during examination with straining, MeA = 12.1 μ V, MA = 18.9 μ V

адаптации (3 мин) регистрировали ЭМГ-активность при натуживании (см. рисунок).

При натуживании в мышцах тазового дна и наружного анального сфинктера наблюдалось синхронное ингибирование БЭА, что расценивалось как нормальная реакция. Увеличение БЭА при натуживании

Показатели биоэлектрической активности мышц запирающего аппарата прямой кишки в норме у 33 здоровых испытуемых
 Characteristics of bioelectrical activity of the rectal obturator muscles in healthy volunteers in 33 normal conditions

Условие регистрации Registration conditions	Амплитуда (референтные интервалы) электромиографических показателей, мкВ Amplitude (reference intervals) of electromyography values, μV	
	средняя (диапазон) mean (range)	максимальная (диапазон) maximum (range)
Покой Rest	$19,4 \pm 4,1$ (17,4–21,4)	$56,6 \pm 29,5$ (42,6–70,7)
Произвольное сокращение мышц запирающего аппарата прямой кишки Voluntary contraction of the rectal obturator muscles	$40,3 \pm 5,8$ (37,5–43,1)	$195,9 \pm 62,7$ (165,9–225,7)
Натуживание Straining	$17,0 \pm 3,9$ (15,1–18,9)	$41,4 \pm 17,0$ (33,4–49,5)
Кашель Coughing	$28,2 \pm 7,4$ (24,7–31,8)	$113,0 \pm 47,5$ (90,4–135,7)
Напряжение передней брюшной стенки Contraction of the anterior abdominal wall	$29,0 \pm 6,8$ (25,7–32,2)	$99,6 \pm 39,9$ (80,6–118,6)

считали парадоксальной реакцией *m. puborectalis* [9, 26, 28].

Результаты

Показатели регистрируемой ЭМГ в покое и при волевом сокращении отдельно для здоровых добровольцев мужчин и женщин представлены в таблице. Достоверных различий показателей по половому признаку не выявлено.

Анализ результатов показал, что в норме значения средней и максимальной амплитуды увеличиваются при волевом сокращении и повышении внутрибрюшного давления (кашле и напряжении мышц передней брюшной стенки). При натуживании рассматриваемые параметры уменьшаются по сравнению со значениями в покое.

Заключение

Таким образом, определены нормативные величины БЭА наружного анального сфинктера и мышц тазового дна при интерференционной ЭМГ, позволяющие не только качественно, но и количественно оценивать жизнеспособность и функциональную активность мышц ЗАПК и тазового дна. Полученные нормативные результаты могут быть использованы при оценке функциональной состоятельности ЗАПК у лиц, страдающих колопроктологическими заболеваниями. Полученные данные планируется применять для создания унифицированного алгоритма оценки ЗАПК и мышц тазового дна, для чего необходимо проведение дополнительных мультицентровых исследований.

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. Колопроктология. Клинические рекомендации. Под ред. Ю.А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 190–213. [Coloproctology. Clinical guidelines. Ed. Yu.A. Shelygin. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. Pp. 190–213. (In Russ.)].
2. Шельгин Ю.А. Справочник по колопроктологии. М.: Литтерра, 2012. С. 191–193. [Shelygin Yu.A. Coloproctology reference guide. Moscow: Litterra, 2012. Pp. 191–193. (In Russ.)].
3. Кайзер А.М. Колоректальная хирургия. М.: Издательство Панфилова; Бином, 2011. С. 192. [Kayzer A.M. Colorectal surgery. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; Binom, 2011. P. 192. (In Russ.)].
4. Денисова Т.П., Тюльтева Л.А. Гериатрическая гастроэнтерология. Избранные лекции. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. С. 137. [Denisova T.P., Tul'tyeva L.A. Geriatric gastroenterology. Selected lectures. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. P. 137. (In Russ.)].
5. Whitehead W.E., Borrud L., Goode P.S. et al. Fecal incontinence in US adults: epidemiology and risk factors. Gastroenterology 2009;137(2):512–7.

- DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.054.
PMID: 19410574.
6. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахаррис, 2003. 208 с. [Lazebnik L.B., Drozdov V.N. Diseases of the digestive organs in elderly. Moscow: Anakharris, 2003. 208 p. (In Russ.)].
7. Nelson R.L. Epidemiology of fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004;126(1):3–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.10.010. PMID: 14978632.
8. Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36(1):77–97. PMID: 8416784.
9. Henry M.M., Swash M. *Coloproctology and the pelvic floor*. London: Butterworth & Co. Ltd., 1985. 464 p.
10. Jorge J.M., Wexner S.D., Ehrenpreis E.D. et al. Does perineal descent correlate with pudendal neuropathy? *Dis Colon Rectum* 1993;36(5):475–83. PMID: 8387002.
11. Thorson A.G. Anorectal physiology. *Surg Clin N Am* 2002;82(6):1115–23. PMID: 12516842.
12. Diamant N.E., Kamm M.A., Wald A., Whitehead W.E. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999;116(3):735–60. PMID: 10029632.
13. Swash M., Snooks S.J. Motor nerve conduction studies of the pelvic floor innervation. In book: *Coloproctology and the Pelvic Floor*. Eds.: M.M. Henry, M. Swash. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1992. Pp. 196–206.
14. Kiff E.S., Swash M. Slowed conduction in the pudendal nerves in idiopathic (neurogenic) faecal incontinence. *Br J Surg* 1984;71(8):614–6. PMID: 6743983.
15. Tantiphlachiva K., Attaluri A., Valestin J. et al. Translumbar and transsacral motor evoked potentials: a novel test for spino-anorectal neuropathy in spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 2011;106(5):907–14. DOI: 10.1038/ajg.2010.478. PMID: 21266960.
16. Morren G.L., Walter S., Lindehammar H. et al. Evaluation of the sacroanal motor pathway by magnetic and electric stimulation in patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001;44(2):167–72. PMID: 11227931.
17. Jost W.H., Ecker K.W., Schimrighk K. Surface versus needle electrodes in determination of motor conduction time to the external anal sphincter. *Int J Colorectal Dis* 1994;9(4):197–9. PMID: 7876723.
18. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. М.: Сашко, 2003. 374 с. [Nikitin S.S., Kurenkov A.L. Magnetic stimulation in diagnosis and treatment of diseases of the nervous system. Guidelines for doctors. Moscow: Sashko, 2003. 374 p. (In Russ.)].
19. Rao S.S., Coss-Adame E., Tantiphlachiva K. et al. Translumbar and transsacral magnetic neuro-stimulation for the assessment of neuropathy in fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2014;57(5):645–52. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000069. PMID: 24819106.
20. Pfeifer J., Teoh T.A., Salanga V.D. et al. Comparative study between intra-anal sponge and needle electrode for electromyographic evaluation of constipated patients. *Dis Colon Rectum* 1998;41(9):1153–7. PMID: 9749500.
21. O'Donnell P., Beck C., Doyle R., Eubanks C. Surface electrodes in perineal electromyography. *Urology* 1988 32(4):375–9. PMID: 3176231.
22. Binnie N.R., Kawimbe B.M., Papachrysostomou M. et al. The importance of the orientation of the electrode plates in recording the external anal sphincter EMG by non-invasive anal plug electrodes. *Int J Colorectal Dis* 1991;6(1):5–8. PMID: 2033356.
23. Gunnarsson M., Mattiasson A. Female stress, urge, and mixed urinary incontinence are associated with a chronic and progressive pelvic floor/vaginal neuromuscular disorder: an investigation of 317 healthy and incontinent women using vaginal surface electromyography. *Neurourol Urodyn* 1999;18(6):613–21. PMID: 10529709.
24. Grape H.H., Dederer A., Jonasson A.F. Retest reliability of surface electromyography on the pelvic floor muscles. *Neurourol Urodyn* 2009;28(5):395–9. DOI: 10.1002/nau.20648. PMID: 19214991.
25. Фоменко О.Ю., Подмаренкова Л.Ф., Титов А.Ю. и др. Типы функциональных нарушений запирающего аппарата прямой кишки у больных анальной инконтиненцией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011;2(56):73–7. [Fomenko O.Yu., Podmarenkova L.F., Titov A.Yu. et al. Types of functional impairments of the rectal closing apparatus in patients with anal incontinence. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2011;2(56):73–7. (In Russ.)].
26. Фоменко О.Ю., Подмаренкова Л.Ф., Ким Л.А. и др. Функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки у детей с энкопрозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009;6(54):43–7. [Fomenko O.Yu., Podmarenkova L.F., Kim L.A. et al. The functional state of the closing apparatus of the rectum in children with encopresis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2009;6(54):43–7. (In Russ.)].
27. Шельгин Ю.А., Бирюков О.М., Титов А.Ю. и др. Существуют ли предикторы результатов хирургического лечения ректоцеле? Колопроктология 2015;1(51):64–9. [Shelygin Yu.A., Biryukov O.M., Titov A.Yu. et al. Do the predictors of results of rectocele repair exist? *Koloproktologiya* = Coloproctology 2015;1(51):64–9. (In Russ.)].
28. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. PMID: 27144617.

Магнитно-резонансная томография конского хвоста при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

А.Ф. Василенко, М.В. Шестакова, И.В. Кочетков, М.И. Карпова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 454048 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Андрей Фёдорович Василенко afvas@mail.ru

Введение. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) является курабельным аутоиммунным заболеванием. Своевременная диагностика и лечение позволяют улучшить долгосрочный прогноз, отсрочить инвалидизацию. В атипичных случаях заболевания и при дифференциальной диагностике необходимо расширение объема исследований, включающих нейровизуализационные методы.

Цель работы — оценка диагностической роли магнитно-резонансной томографии (МРТ) конского хвоста при ХВДП.

Материалы и методы. В исследование включены 8 пациентов с первоначальным диагнозом ХВДП в соответствии с критериями Европейской федерации неврологических обществ и Сообщества периферической нервной системы: 6 больных соответствовали достоверному диагнозу ХВДП, 1 пациентка — вероятной ХВДП и у 1 пациента в последующем была выявлена смешанная криоглобулинемия, связанная с гепатитом С. МРТ конского хвоста с контрастным усилением гадолинием выполнена всем первично включенным больным основной группы и 8 пациентам с метаболическими полинейропатиями группы контроля. Через 12 мес МРТ проведена повторно пациентам основной группы.

Результаты. Утолщения корешков конского хвоста (протяженные или фокальные) выявлены в основной группе у 6 пациентов с достоверной ХВДП и у 1 пациентки с вероятной ХВДП и ни в одном случае в группе контроля. Выраженность качественных изменений соотносилась с длительностью болезни. Накопление контрастного вещества и признаки гипертрофии корешков обнаружены у всех пациентов основной группы, при этом накопление гадолиния не отражало активность процесса. Контрастное усиление в области конского хвоста, выявленное у пациентов группы контроля, было обусловлено контрастированием медуллярной артерии.

Заключение. МРТ конского хвоста с контрастным усилением позволяет улучшить диагностику ХВДП, при этом магнитно-резонансная картина не отражает активность болезни. МРТ при ХВДП является методом, заслуживающим дальнейшего изучения и стандартизации.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, магнитно-резонансная томография, конский хвост, магнитно-резонансная томография конского хвоста с контрастным усилением

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-44-49

Magnetic resonance imaging of the cauda equina in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

A.F. Vasilenko, M.V. Shestakova, I.V. Kochetkov, M.I. Karpova

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

Background. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a treatable disimmune neuropathy, which accurate diagnostics and treatment are essential to improve a long-lasting prognosis and prevent invalidization. In atypical cases and differential diagnosis extra investigations are needed, including neuroimaging.

Objective. Evaluating the diagnostic role of the cauda equina magnetic resonance imaging (MRI) in CIDP.

Materials and methods. 8 patients with CIDP according to European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society criteria were originally included in the main cohort: 6 patients with definitive CIDP, 1 patient — with possible CIDP; in 1 patient later mixed cryoglobulinemia, associated with hepatitis C was later diagnosed. MRI with contrast enhancement of the cauda equina was performed in all primary included patients in the main cohort and in 8 controls with metabolic polyneuropathy. In 12 months MRI was repeated in the main cohort patients.

Results. The enlargement of the nerve roots of the cauda equina and nodular hypertrophy was demonstrated in all CIDP patients, and in none of the control subjects. The extensiveness of qualitative changes correlated with disease duration. All CIDP patients with root hypertrophy had gadolinium enhancement and its severity did not correlate with disease activity. Contrast enhancement in roots of the control group patients was explained by the medullary artery phenomenon.

Conclusion. MRI of the cauda equina with contrast improves the diagnostic of CIDP, but does not depict the activity of the disease. MRI in CIDP is a promising technique, requiring further investigation and standardization.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, magnetic resonance imaging, cauda equina, magnetic resonance imaging of cauda equina with contrast enhancement

Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) является курабельным аутоиммунным заболеванием. Своевременное лечение позволяет улучшить долгосрочный прогноз, отсрочить инвалидизацию. Для диагностики ХВДП Европейской федерацией неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) совместно с рабочей группой Сообщества периферической нервной системы (Peripheral Nerve Society, PNS) предложены клинические и нейрофизиологические критерии [1]. В типичных случаях ХВДП проявляется симметричной слабостью мышц дистальных и проксимальных отделов рук и ног, гипо-/арефлексией и чувствительными нарушениями. Двигательный дефицит, как правило, преобладает над сенсорными расстройствами.

В качестве дополнительных методов диагностики дизиммунных нейропатий используют различные иммунологические тесты, биопсию нерва, нейровизуализацию периферических нервов. Эти методы актуальны в тех случаях, когда речь идет об атипичных вариантах ХВДП [2, 3], а также при дифференциальной диагностике с наследственными формами нейропатий, когда есть несоответствие клинических проявлений выявленному генетическому дефекту [4]. В таких диагностически сложных ситуациях рекомендуется более широко использовать нейровизуализационные методы обследования [5].

У пациентов с ХВДП при ультразвуковом исследовании обнаруживается диффузное симметричное увеличение нервных стволов рук и ног, иногда достигающее значительных размеров [6]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) спинно-мозговых корешков и сплетений основные изменения представлены утолщением периферических нервов, гигантскими нервами и наличием локальных утолщений нервных стволов [7, 8]; в результате гипертрофии корешков визуализируется стеноз позвоночного канала [9, 10], а при введении контрастного вещества отмечается его накопление в измененных нервных структурах [11]. При ХВДП конский хвост и поясничное сплетение вовлекаются чаще [7, 12, 13], чем плечевое сплетение [14]. При длительном течении болезни возможно развитие атрофии стволов плечевого сплетения [8, 15].

Несмотря на присутствие МРТ в рекомендациях EFNS/PNS (уровень доказательности C) обязательной является стандартизация исследования и оценка возможных артефактов.

Цель исследования — изучение качественных изменений корешков спинного мозга у пациентов с ХВДП при МРТ конского хвоста.

Материалы и методы

Обследованы 8 пациентов (4 женщины) в возрасте 26–52 лет (средний возраст 39,6 года) с ХВДП

(основная группа). Средняя длительность болезни — 4,1 года: 1 и 3 года — по 2 пациентов; 4, 6, 7 и 8 лет — по 1 больному. Группу контроля составили 8 пациентов (5 женщин) в возрасте 24–54 лет (средний возраст 37,8 года) с метаболической полинейропатией (5 больных с диабетической, 3 — с алкогольной полинейропатией).

Всем пациентам проводили нейрофизиологическое исследование на электромиографе Нейро МВП-4 (Нейрософт, Россия) по стандартной методике (Kimura 2001). В основной группе у 6 пациентов данные электромиографии соответствовали достоверным критериям ХВДП EFNS/PNS. В эту группу также была включена 1 пациентка с длительностью болезни <1 года с минимальным тетрапарезом и двусторонним вовлечением лицевых нервов (вероятная ХВДП); а также 1 больной с нейрофизиологическими критериями, соответствующими вероятной ХВДП, у которого впоследствии верифицирована криоглобулинемия.

Всем пациентам выполнена МРТ конского хвоста с контрастным усилением гадолинием на аппарате Philips, 1,5 Тл. Оценивали наличие структурных изменений и накопление/распределение контрастного вещества в области конского хвоста спинного мозга.

Результаты

В основной группе исследования изменения в области конского хвоста в виде локальных утолщений нервных стволов, диффузной гипертрофии спинномозговых корешков были выявлены у 7 больных: у 6 пациентов, полностью удовлетворяющих критериям диагноза ХВДП, и у 1 больной с вероятной ХВДП.

Гипертрофия корешков конского хвоста при ХВДП (рис. 1) была выраженной и напоминала «симптом усов». Выраженность качественных изменений соотносилась с длительностью болезни. При длительности



Рис. 1. Выраженная гипертрофия корешков конского хвоста («симптом усов» [16]), длительность заболевания 6 лет

Fig. 1. Pronounced hypertrophy of the cauda equina (“moustache sign” [16]), 6 years since the disease onset



Рис. 2. Неравномерное утолщение корешков конского хвоста, длительность заболевания 3 года

Fig. 2. Non-uniform thickening of the cauda equina, 3 years since the disease onset

ХВДП до 3 лет при МРТ выявлялись единичные утолщения с неизменным магнитно-резонансным (МР) сигналом от структур конского хвоста. При продолжительности болезни 3–4 года отмечалось неравномерное, веретенообразное утолщение корешков конского хвоста в Т2-режиме, при этом изменения были протяженными и захватывали 3–4 сегмента (рис. 2); при длительности заболевания более 4 лет число пораженных уровней и выраженность структурных изменений возрастали. По ходу корешков спинно-мозговых нервов на уровнях D12–S2 выявлялись множественные фокальные утолщения диаметром до 0,2–0,4 см и протяженностью до 1,0–2,3 см. В 1 случае при длительности болезни 8 лет неспецифические изменения конского хвоста были настолько выраженными, что потребовалось проведение дифференциального диагноза с нейрофиброматозом (рис. 3).

Во всех случаях с выявленными МР-изменениями у пациентов основной группы обнаружено накопление контрастного вещества в нервных стволах, причем характер распределения контраста был разным. Так, неравномерное распределение накапливающегося контраста по типу отдельных фокальных утолщений корешков спинного мозга отмечено у пациентов с длительностью болезни до 2 лет. У пациентов со стажем заболевания более 4 лет кроме множественных мелких фокальных утолщений корешков также контрастировалась арахноидальная оболочка.

Через 12 мес всем пациентам основной группы проведена повторная МРТ, данные которой показали, что выраженность и локализация ранее выявленных участков накопления контрастного вещества в области конского хвоста остались практически неизменными. Персистирующие контрастные изменения не зависели

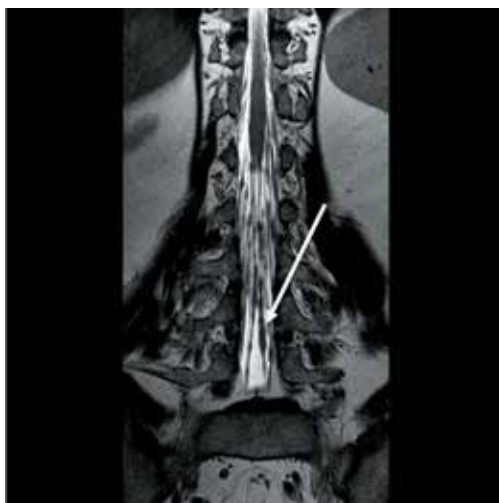


Рис. 3. Грубые изменения корешков конского хвоста со значительными утолщениями, длительность заболевания 8 лет (дифференциальный диагноз с нейрофиброматозом)

Fig. 3. Extensive changes in the cauda equina with significant thickening, 8 years since the disease onset (differential diagnosis with neurofibromatosis)



Рис. 4. Контрастирование медуллярной артерии в группе контроля

Fig. 4. Medullary artery contrast in the control group

от наличия/отсутствия клинических признаков обострения.

У 1 пациента основной группы при 1-й и повторной МРТ конского хвоста через 12 мес не обнаружено изменений арахноидальной оболочки и периферических нервов. При осмотре в неврологическом статусе на фоне дистального тетрапареза в 4 балла преобладали чувствительные нарушения и выраженный нейропатический болевой синдром. В процессе наблюдения было отмечено ремиттирующее течение болезни, что потребовало, помимо терапии кортикостероидами, проведения плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулинов (Ig) в дозе 2,0 на 1 кг массы тела. Выявление в крови пациента антител IgG и IgM к вирусу гепатита С и криоглобулинов стало основанием для изменения диагноза ХВДП на «смешанная криоглобулинемия, связанная с гепатитом С».

В группе контроля при МРТ конского хвоста ни в одном случае не обнаружено гипертрофии корешков конского хвоста и фокальных изменений, описанных в основной группе.

Исследование накопления и распределения контрастного вещества у пациентов контрольной группы выявило контрастирование медуллярной артерии в 5 из 8 случаев (рис. 4).

Обсуждение

Наличие атипичных и ассоциированных форм ХВДП, сочетание с наследственными нейропатиями вызывают необходимость использовать такие дополнительные методы обследования, как ультразвуковое исследование и МРТ периферических нервов. ХВДП характеризуется диффузным увеличением периферических нервов при ультразвуковом сканировании [17–19]. Результаты многочисленных МР-исследований подтвердили вовлечение структур конского хвоста, поясничного и плечевого сплетений [7–9, 14, 20,



21] и накопление контрастного вещества в описанных структурах [8, 11, 22], что позволило внести их в перечень поддерживающих критериев диагноза ХВДП [1].

Полученные нами результаты МР-исследований с контрастным усилением совпадают с данными литературы о наличии характерных (но неспецифических) изменений структур конского хвоста [8, 11] при отсутствии патологических отклонений у пациентов контрольной группы. Возможность накопления контраста у пациентов контрольной группы необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза, и не принимать артефакт в виде накопления контрастного вещества за воспалительные изменения периферических нервов.

Для выявления патологических изменений у больных ХВДП наиболее информативной оказалась фронтальная проекция в T2-взвешенном режиме вследствие высокой контрастности структур конского хвоста на фоне ликвора и возможности визуализации одновременно нескольких корешков, что было показано и в других работах [11].

В группе пациентов с ХВДП с большей продолжительностью болезни изменения спинно-мозговых корешков при МРТ были более выраженными и распространенными по сравнению с изменениями у больных с длительностью заболевания до 3 лет. Данное наблюдение не соответствует опубликованным сообщениям об отсутствии связи длительности болезни с выраженностью МР-изменений у 16 пациентов с ХВДП [8]. Различие в полученных данных может быть связано с тем, что в обследованную нами группу были включены пациенты с классической формой ХВДП, при том, что в исследование G. Midroni и соавт. входили больные с атипичными формами ХВДП.

Отсутствие различий в выраженности и распространенности МР-изменений у наших пациентов между первичным и повторным исследованием через 12 мес

свидетельствует о том, что МРТ конского хвоста не отражает факта обострения или ремиссии болезни. Сходные результаты получены и в других исследованиях [23].

Возможности метода МРТ для оценки тяжести и характера течения ХВДП и, соответственно, адекватности проводимого лечения требуют проведения исследования на большем числе пациентов при условии соблюдения стандартизованного протокола.

Заключение

МРТ конского хвоста с контрастным веществом позволяет улучшить диагностику ХВДП, при этом МР-картина не отражает активности болезни, и необходимо принимать во внимание феномен контрастирования сосудистого русла в норме. МР-особенности при ХВДП требуют дальнейшего изучения и стандартизации исследования.

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

- Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x. PMID: 20433600.
- O’Ferrall E.K., Gendron D., Guiot M.C. et al. Lower motor neuron syndrome due to cauda equina hypertrophy with onion bulbs. *Muscle Nerve* 2013;48(2):301–5. DOI: 10.1002/mus.23816. PMID: 23424031.
- Gasparotti R., Lucchetta M., Cacciavillani M. et al. Neuroimaging in diagnosis of atypical polyradiculoneuropathies: report of three cases and review of the literature. *J Neurol* 2015;262(7):1714–23. DOI: 10.1007/s00415-015-7770-z. PMID: 25957643.
- Lee S.E., Park S.W., Ha S.Y. et al. A case of cauda equina syndrome in early-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy clinically similar to Charcot–Marie–Tooth disease type 1. *J Korean Neurol Soc* 2014;55(6):370–4. DOI: 10.3340/jkns.2014.55.6.370. PMID: 25237436.
- Viala K. Diagnosis of atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a practical overview based on some case studies. *Int J Neurosci* 2016;126(9):777–85. DOI: 10.3109/00207454.2015.1096786. PMID: 26392214.
- Grimm A., Schubert V., Axer H. et al. Giant nerves in chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2017;55(2):285–9. DOI: 10.1002/mus.25272. PMID: 27463360.
- De Silva R., Willison H., Doyle D. et al. Nerve root hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994;17(2):168–70. DOI: 10.1002/mus.880170206. PMID: 8114785.
- Midroni G., de Tilly L.N., Gray B., Vajsaar J. MRI of the cauda equina in CIDP: clinical correlations. *J Neurol Sci* 1999;170(1):36–44. PMID: 10540034.
- Goldstein J., Parks B., Mayer P. et al. Nerve root hypertrophy as the cause of lumbar stenosis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19(7):892–6. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199607)19:7<892::AID-MUS12>3.0.CO;2-L. PMID: 8965844.
- Diederichs G., Hoffmann J., Klingebiel R. CIDP-induced spinal canal obliteration presenting as lumbar spinal stenosis. *Neurology* 2007;68(9):701. DOI: 10.1212/01.wnl.0000256341.60996.ec. PMID: 17325281.
- Hiwatashi A., Togao O., Yamashita K. et al. Lumbar plexus in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation with 3D nerve-sheath signal increased with inked rest-tissue rapid acquisition of relaxation enhancement imaging (3D SHINKEI). *Eur J Radiol* 2017;93:95–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.05.031. PMID: 28668438.
- Oguz B., Oguz K., Cila A., Tan E. Diffuse spinal and intercostal nerve involvement in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI findings. *Eur Radiol* 2003;13(Suppl 4):L230–4. DOI: 10.1007/s00330-003-1996-3. PMID: 15018192.
- Tazawa K., Matsuda M., Yoshida T. et al. Spinal nerve root hypertrophy on MRI: clinical significance in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Intern Med* 2008;47(23):2019–24. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1272. PMID: 19043253.
- Bradley L.J., Wilhelm T., King R.H. et al. Brachial plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuromuscul Disord* 2006;16(2):126–31. DOI: 10.1016/j.nmd.2005.11.006. PMID: 16427285.
- Echaniz-Laguna A., Dietemann J.L. Brachial plexus atrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13(4):243–5. DOI: 10.1097/CND.0b013e31822b1993. PMID: 22622171.
- Khadilkar S., Visana D., Huchche A. et al. Hypertrophic trigeminal nerves: moustache sign. *Neurol India*

- 2013;61(5):566–7. DOI: 10.4103/0028-3886.121960. PMID: 24262483.
17. Zaidman C.M., Al-Lozi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009;40(6):960–6. DOI: 10.1002/mus.21431. PMID: 19697380.
18. Kerasnoudis A. Ultrasonographic findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93(1):94. DOI: 10.1097/PHM.0b013e318282cfe9. PMID: 23370587.
19. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мульти-фокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;(1): 63–73. [Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. Nerve sonography in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;(1):63–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73.
20. Ginsberg L., Platts A.D., Thomas P.K. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy mimicking a lumbar spinal stenosis syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(2):189–91. PMID: 7629539.
21. Schady W., Goulding P., Lecky B.R. et al. Massive nerve root enlargement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(6):636–40. PMID: 8971116.
22. Duggins A.J., McLeod J.G., Pollard J.D. et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 1999;122(Pt 7): 1383–90. PMID: 10388803.
23. Rossi D.P., Doria Lamba L., Pistorio A. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of childhood: clinical and neuroradiological findings. *Neuroradiology* 2013;55(10):1233–9. DOI: 10.1007/s00234-013-1240-z. PMID: 23893072.

Доклиническое медико-генетическое консультирование при боковом амиотрофическом склерозе

Ю.А. Шпилюкова, А.А. Рослякова, М.Н. Захарова, С.Н. Иллариошкин

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

Контакты: Юлия Александровна Шпилюкова jshpilyukova@gmail.com

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — фатальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью центрального и периферического мотонейронов, в развитии которого большую роль играют генетические факторы. В настоящей статье подробно рассматриваются сложности, возникающие при анализе генетики БАС, связанные с неполной пенетрантностью мутаций, выраженной генетической гетерогенностью данного заболевания, отсутствием четких генотипо-типических корреляций и др. Представлено собственное наблюдение, в котором у клинически здорового родственника пациента с SOD1-ассоциированной формой БАС потребовались доклиническая ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. Освещены ключевые аспекты рекомендаций по проведению в семьях,отягощенных БАС, доклинического медико-генетического консультирования у лиц из группы риска.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, ДНК-диагностика, ген SOD1, доклиническое медико-генетическое консультирование, генетический риск

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-50-55

Presymptomatic genetic counseling in amyotrophic lateral sclerosis

Yu.A. Shpilyukova, A.A. Rosliakova, M.N. Zakharova, S.N. Illarioshkin

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

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by progressive loss of central and peripheral motor neurons, with genetic factors playing significant role in its development. In this article, we discuss in detail the difficulties in the analysis of ALS related to incomplete penetrance of mutations, extreme genetic heterogeneity of this disorder, the lack of clear genotype-phenotype correlations, etc. Presented is our own instructive observation in which a clinically unaffected relative of a patient with the SOD1-associated form of ALS requested presymptomatic ALS genetic testing and medical-genetic counseling. Key aspects of recommendations about presymptomatic genetic counseling in persons from the risk group originating from families with ALS have been presented.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, DNA testing, SOD1 gene, presymptomatic genetic counseling, genetic risk

Общий взгляд на доклиническую ДНК-диагностику при боковом амиотрофическом склерозе

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — тяжелое неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с поражением центрального и периферического мотонейронов. По данным литературы, доля семейных вариантов составляет около 5–10 % всех случаев БАС, тогда как абсолютное большинство пациентов страдают спорадической формой заболевания [1]. Вопросы, касающиеся медико-генетического консультирования, причин возникновения болезни и прогнозирования ее течения, возникают в самых разных клинических ситуациях, представляя серьезный вызов для врачей-неврологов и генетиков. При оценке генетического риска возникновения БАС в семье ключевой момент — наличие отягощенного семейного анамнеза. Однако даже при спорадических случаях БАС наследуемость заболевания является высокой: показано,

что при наличии в семье единственного пациента с БАС его родственники имеют повышенный риск развития заболевания [2], а мутации в генах, ответственных за возникновение семейных случаев БАС, нередко встречаются и при спорадической форме.

На сегодняшний день истинную частоту семейных случаев БАС установить достаточно сложно в силу значительной гетерогенности болезни и сложности ее генетических механизмов (большое число ассоциированных генов, варибельная пенетрантность мутаций, разные клинические фенотипы при одной мутации и т.д.) [3]. Эти факторы в сочетании с некоторыми особенностями течения заболевания и высокой частотой неправильной диагностики (особенно в дебюте болезни) могут способствовать спорадическому представлению наследственно обусловленного случая. В связи с этим отношение клинических врачей к проведению медико-генетического консультирования

и ДНК-диагностики среди здоровых родственников пациентов с БАС остается неоднозначным. Так, в 2017 г. А. Vajda и соавт. опубликовали результаты анкетирования 167 клинических врачей из 21 страны по поводу разных аспектов проведения генетического тестирования при БАС [2]. Было выявлено, что 48 % респондентов никогда не предлагают генетическое тестирование родственникам пациентов с семейной формой БАС. В качестве обоснования такого решения указывались: отсутствие возможностей предотвращения заболевания, неполная пенетрантность выявляемых мутаций, сложность в интерпретации результатов, «неопределенность» генетики БАС и недостаточность знаний о ней, высокая стоимость ДНК-тестирования, отсутствие доступа к медико-генетическому консультированию. Более часто доклиническую диагностику родственникам предлагают специалисты, работающие в области БАС. К факторам, обосновывавшим необходимость такой диагностики, относили: наличие права членов семьи знать о собственных рисках, возможность использования результатов в исследовательских целях, возможности преимплантационной генетической диагностики, потенциальная доступность новых методов лечения в ближайшее время [2].

Сложность генетики бокового амиотрофического склероза

Со времени открытия первого гена [4], ассоциированного с БАС, — *SOD1* — прошло более 20 лет. Изучение генетики БАС за этот период значительно продвинулось вперед. На данный момент описано более 30 генов, вовлеченных в этиологию заболевания. Считается, что мутации в этих генах обуславливают 60–70 % семейных и до 11 % спорадических случаев БАС [3]. Наиболее распространенной мутацией среди европейской группы пациентов является экспансия гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72*, в то время как в Азии наиболее часто встречаются мутации в гене *SOD1*. Например, частота мутаций гена *C9orf72* в семейных случаях заболевания наиболее высока в Бельгии и Греции (до 50 %), а также в Финляндии (46,4 %), в то время как наиболее высокая (54,7 %) частота мутаций *SOD1* описана в Южной Корее [5]. В российской популяции, согласно нашим данным, среди семейных и спорадических случаев БАС наиболее часто встречаются мутации в гене *SOD1* — 24,0 и 4,6 % соответственно [6], тогда как частота встречаемости мутаций в гене *C9orf72* составляет 15,0 и 2,5 % соответственно [7, 8]. Таким образом, генетическая природа БАС в разных популяциях имеет свои особенности, что необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования.

Для большинства генов, ассоциированных с БАС, показана аллельная гетерогенность, с существованием различных мутаций, ведущих к одному и тому же клиническому фенотипу [3]. С другой стороны, некоторые

гены БАС плеiotропны, т.е. одна и та же мутация может приводить к возникновению различных клинических фенотипов. Классическим примером является экспансия GGGGCC-повторов в гене *C9orf72*, которая встречается не только при БАС, но и при лобно-височной деменции, в том числе ассоциированной с паркинсонизмом (наиболее типична акинетико-ригидная форма без тремора) [9]. Пенетрантность различных мутаций при БАС также очень сильно варьирует [10]. В гене *SOD1*, например, пенетрантность одних мутаций очень высокая (A4V, H46R, L84V), а других — низкая (D76Y, D90A, I113T). В литературе описаны уникальные случаи носительства мутаций в разных генах БАС у членов одной семьи [11, 12], а также случаи олиогенного наследования (наличие нескольких мутаций, ассоциированных с БАС, у одного и того же пациента) [13, 14]. Несмотря на то что эти случаи редки, указанные факторы существенно усложняют оценку генетического риска для клинически здоровых членов семьи.

Клинический случай

Пациент А., 37 лет, обратился с жалобами на слабость в руках и ногах, нечеткость речи. Болен в течение полугода. Манифестация заболевания со слабости в левой кисти, в течение следующих 2 мес присоединилась нечеткость речи, последние 3 мес беспокоит одышка при физической нагрузке и в положении лежа. В течение последнего месяца пациент отметил снижение массы тела на 10 кг. Из анамнеза жизни известно, что 9 лет назад был диагностирован туберкулез, получал антибактериальную терапию, снят с учета 6 лет назад. По результатам компьютерной томографии грудной клетки (в момент обращения пациента) данных об активизации процесса не получено; ликвор без особенностей.

Из семейного анамнеза известно, что у нескольких родственников пациента (брата матери, бабушки и ее сестер по линии матери (рис. 1)) был диагностирован БАС с четким аутосомно-доминантным типом наследования.

В неврологическом статусе легкая дизартрия, дисфагия, гипотрофия и фибрилляции языка. Вызываются рефлексы орального автоматизма. Равномерное снижение мышечной силы до 3 баллов в руках, до 4 баллов в ногах. Глубокие рефлексы с рук живые, с ног — повышены, патологических пирамидных знаков не выявлено. Гипотрофии мышц рук, плечевого пояса. Выраженные фасцикуляции в мышцах плечевого пояса. Чувствительность, координация, тазовые функции не нарушены.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и шейного отдела спинного мозга патологии не отмечено. При проведении электронейромиографии выявлены признаки денервации и реиннервации на шейном и поясничном уровнях, свидетельствующие о поражении соответствующих двигательных нейронов; согласно полученным результатам подтверждена

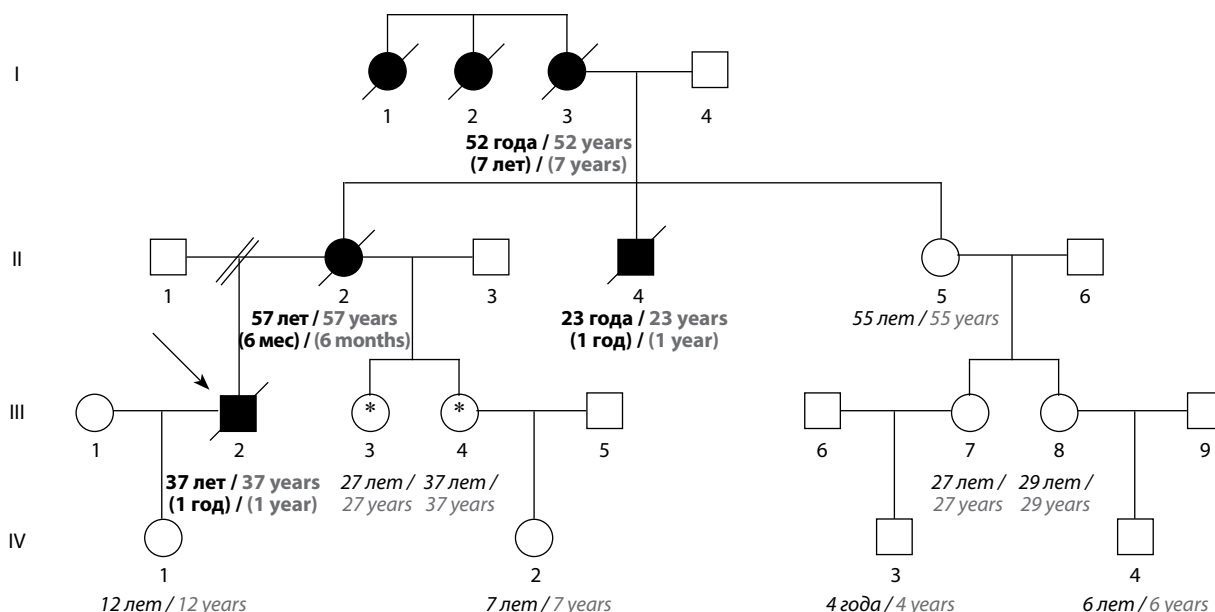


Рис. 1. Родословная пациента А. (стрелка). Полужирным шрифтом обозначен возраст манифестации заболевания; в скобках — продолжительность заболевания; курсивом — возраст клинически здоровых членов семьи на момент составления родословной. Звездочкой отмечены клинически здоровые сестры пробанда, носительницы мутации L84V

Fig. 1. Family tree of patient A. (arrow). Age of disease onset is presented in bold; in brackets is presented the duration of the disease; age of clinically healthy family members at the time of the tree compilation is shown in italics. Asterisk indicates clinically healthy sisters of the proband, carriers of the L84V mutation

интактность чувствительных волокон периферических нервов.

С учетом клинических и нейрофизиологических признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов на уровне 3 сегментов (бульбарном, шейном, поясничном), исключения других возможных патологий и данных семейного анамнеза у пациента диагностирован БАС шейно-грудной формы. В соответствии с результатами проведенного дополнительного обследования (снижение жизненной емкости легких до 75 % от должной, значимая десатурация в период сна: индекс десатурации 10 при относительной норме до 5) начата неинвазивная вентиляция легких в ночные часы. Пациент продолжил амбулаторное наблюдение у невролога по месту жительства.

При молекулярно-генетическом исследовании у пациента обнаружена миссенс-мутация L84V в гетерозиготном состоянии в экзоне 4 гена SOD1 (рис. 2). В литературе впервые данная мутация описана Т. Siddique и соавт. в 1994 г. в США [15] и М. Аоки и соавт. в 1995 г. в Японии [16]. Это одна из немногих мутаций при БАС, которая ассоциирована с четким клиническим фенотипом заболевания: доминантное наследование, злокачественное течение, высокая (почти 100 %) пенетрантность и вероятная связь возраста манифестации с полом (у лиц женского пола симптомы манифестируют значительно позже). Есть работы, сообщающие о феномене антиципации при наследовании данной мутации [17].

Через 6 мес после консультации родственники пациента сообщили о его смерти. Таким образом, длительность течения заболевания в нашем клиническом

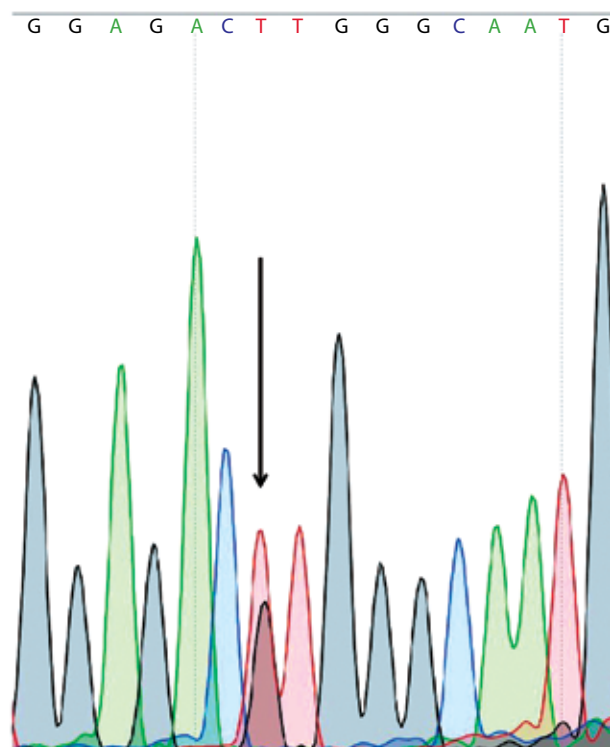


Рис. 2. Фрагмент сиквенса, содержащий мутацию в экзоне 4 гена SOD1. Стрелкой указана гетерозиготная замена с.253T>G (NM_000454.4), приводящая к замене аминокислоты лейцин на валин в 84-м положении белка SOD1

Fig. 2. Sequence fragment containing a mutation in the exon of the 4th SOD1 gene. The arrow indicates a heterozygous substitution c.253T>G (NM_000454.4) which results in amino acid residue leucine being substituted by valine in the 84th position of the SOD1

наблюдении составила 1 год. Также стало известно, что в это же время в возрасте 57 лет диагноз БАС был поставлен матери пациента, длительность заболевания в данном случае составила 6 мес.

В последующем за медико-генетическим консультированием обратились клинически здоровые сестры проба́нда по материнской линии (37 и 27 лет) с просьбой о выполнении генетического тестирования в целях поиска у них указанной мутации, при этом известно, что у старшей сестры есть дочь в возрасте 7 лет (см. рис. 1). После подписания информированного согласия проведена ДНК-диагностика, при которой у обеих женщин выявлено носительство мутации L84V в гетерозиготном состоянии. При повторной встрече и оглашении результатов ДНК-анализа женщинам была предоставлена следующая подробная информация, связанная с неоднозначностью трактовки данных генетического тестирования в этом конкретном случае:

- сложность генетики БАС и отсутствие полной уверенности в том, что данное заболевание у них когда-нибудь разовьется, несмотря на высокую пенетрантность выявленной мутации по данным литературы (риск заболевания не является абсолютным);
- в связи с молодым возрастом консультируемых и аутосомно-доминантным типом передачи мутации в их семье рассказано о возможности проведения преимплантационной и пренатальной ДНК-диагностики в случае планирования беременностей в будущем, что гарантирует рождение генетически здорового потомства.

Доклиническое медико-генетическое консультирование при боковом амиотрофическом склерозе

При проведении доклинического медико-генетического консультирования основой для прогноза развития какого-либо заболевания, в том числе БАС, является оценка родословной семьи. Необходимо задокументировать как минимум 3 поколения с указанием всех случаев БАС, лобно-височных и других деменций, паркинсонизма (эти синдромы могут быть ассоциированы с поражением мотонейрона), психиатрических расстройств и случаев суицида. На основании этого в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза традиционно все случаи БАС делятся на 2 категории: семейные и спорадические. Очень часто клиницистами наличие генетической причины заболевания подразумевается именно в семейных случаях, что неверно, поскольку мутации во всех известных генах БАС идентифицированы и у пациентов без очевидного семейного анамнеза. Некоторые специалисты предлагают в качестве альтернативного определения использовать термин «наследственный БАС» [18].

Существует много причин, по которым случаи БАС, имеющие генетическую основу, проявляются

как спорадические. К ним относятся: аутосомно-рецессивный тип наследования (что при небольшом размере семьи не дает возможности выявить несколько больных сибсов), мутации *de novo*, низкая пенетрантность мутантного гена, случаи ложного отцовства, ошибочная постановка диагноза, ранняя смерть родственников по другим причинам, отсутствие информации о семье и др. Все это может приводить к ошибочной оценке генетического статуса проба́нда и остальных членов семьи.

Доклиническую ДНК-диагностику и медико-генетическое консультирование выполняют только для совершеннолетних родственников I степени родства пациента с установленной мутацией после подписания ими информированного согласия. У членов семьи, находящихся в группе риска, могут быть различные основания для их выполнения: уменьшить чувство неопределенности, составить принципиальные планы на будущее, сделать осознанный выбор в пользу конкретного образа жизни, принять решение о планировании семьи. В 2016 г. М. Benatar и соавт. предложили основные принципы и практические рекомендации для проведения доклинического медико-генетического консультирования при БАС [19], которые основаны на уникальном опыте группы неврологов, в течение 8 лет проводивших ДНК-диагностику и консультирование клинически здоровых родственников пациентов с семейными формами БАС. Авторы считают, что весь процесс работы в таких семьях должен включать как минимум 2 или 3 медико-генетических консультации (перед принятием решения, перед выполнением ДНК-диагностики, после получения результата ДНК-диагностики), указывая при этом, что допустимо проведение консультации по телефону. Рекомендован минимальный (1 нед) отрезок времени между 1-й консультацией и принятием решения о выполнении ДНК-диагностики, необходимый для усвоения информации и принятия обоснованного решения.

Основные принципы проведения доклинического медико-генетического консультирования при БАС [19]:

- медико-генетическое консультирование может быть выполнено только для совершеннолетних родственников I степени родства пациента с установленной мутацией;
- подписание добровольного информированного согласия;
- должны быть разъяснены обоснования для проведения ДНК-диагностики, а также обозначены ее ограничения;
- оценка психосоциальной готовности для выполнения данного тестирования;
- необходимы 2 или 3 медико-генетические консультации (перед принятием решения, перед проведением ДНК-диагностики, после получения результата ДНК-диагностики);

- минимальный отрезок времени между 1-й консультацией и принятием решения о проведении ДНК-диагностики — 1 нед;
- с учетом удаленности некоторых регионов и ограниченного числа специалистов, занимающихся генетикой БАС, допустимо проведение консультаций по телефону;
- консультируемое лицо в любое время может принять решение не выполнять ДНК-диагностику или не получать ее результаты;
- результаты тестирования не должны сообщаться другим лицам (включая членов семьи) без письменного согласия лица, прошедшего тестирование.

Независимо от характера доклинического генетического консультирования, у обследуемого должна быть оценена психосоциальная готовность к проведению тестирования. ДНК-диагностику следует отложить у лиц с психическими расстройствами, злоупотребляющих психоактивными веществами, имеющих суицидальные наклонности или не обладающих достаточной социальной поддержкой. Во время медико-генетического консультирования должны быть разъяснены обоснования для проведения ДНК-диагностики, а также обозначены ее ограничения. Положительный результат ДНК-диагностики не устраняет неопределенность относительно большого количества вопросов: о возрасте начала болезни, об ожидаемых симптомах и даже о том, разовьется ли данное заболевание вообще. Дополнительно в беседе необходимо затронуть тот факт, что в настоящее время не существует доказанных способов коррекции состояния здоровья, образа жизни или медицинских вмешательств, которые могли бы уменьшить риск развития БАС.

Существует определенная обеспокоенность в отношении предполагаемого психологического риска для лиц, подвергающихся доклиническому генетическому тестированию. По некоторым данным, для нейродегенеративных заболеваний повышенный уровень переживаний по поводу результатов генетического тестирования, проводимого после медико-генетического консультирования среди членов группы риска, является временным и клинически незначимым [20]. Однако психологический вред доклинического генетического тестирования конкретно для БАС не оценивался, а экстраполирование этих данных от других заболеваний с учетом особенностей генетики БАС представляется затруднительным.

В описанном клиническом случае родственники пациента были проинформированы лечащим врачом о возможности такого исследования при получении положительных результатов молекулярно-генетической диагностики пациента. Сестры пациента обратились с данным вопросом к врачу-неврологу, у которого наблюдался их брат, через 6 мес после его смерти. Также известно, что незадолго до этого умерла

их мать, имеющая подобный клинический диагноз (молекулярно-генетическая диагностика не выполнялась). Первая медико-генетическая консультация (момент обсуждения принятия решения) проводилась удаленно, поскольку семья проживает в отдаленном от Москвы регионе. Окончательное решение сестры пациента приняли спустя месяц, в связи с чем обратились в специализированное лечебное учреждение для сдачи крови и подписания информированного согласия, где были повторно обговорены все положительные и отрицательные моменты выполнения данной диагностики (2-я медико-генетическая консультация). Через 3 мес после сдачи анализа крови в целях обсуждения результатов ДНК-диагностики была проведена лично 3-я медико-генетическая консультация. Таким образом, в этом клиническом случае у консультируемых было много времени для принятия продуманного взвешенного решения: от момента получения информации о данной возможности до момента получения результатов прошло около 10 мес, период между 1-м и 3-м медико-генетическими консультированиями составил 4 мес. Вероятнее всего, стимулом для обращения за доклинической консультацией сестер пробанда стала смерть их матери вскоре после брата, имеющей подобный диагноз, а также потребность в планировании рождения здоровых детей в будущем.

По нашим данным, частота обращений за доклиническим медико-генетическим консультированием среди родственников пациентов с БАС небольшая. Однако следует заметить, что вопрос о наследовании заболевания врачу-неврологу задают многие, в связи с получением информации такого рода из литературы, пациентских организаций, сети Интернет и др. Таким образом, частота обращения за доклиническим медико-генетическим консультированием напрямую зависит от правильного информирования пациента и его родственников о природе заболевания и рациональности данного исследования. Доклиническое медико-генетическое консультирование возможно только в ситуациях с верифицированным генетическим вариантом у пациента, что может объяснять небольшое количество подобных обращений.

На сегодня существует целый ряд факторов, по причине которых все чаще возникает вопрос о ДНК-диагностике БАС как среди самих клинически здоровых родственников пациента, так и среди специалистов, работающих с такими семьями. Этими факторами являются: глубоко инвалидизирующая клиническая картина заболевания, его неуклонно прогрессирующий тип течения, короткая продолжительность жизни после манифестации, большие финансовые и эмоциональные затраты членов семьи для обеспечения адекватной паллиативной помощи пациенту, постоянно появляющиеся новые данные в области генетики БАС и их до-

ступность вниманию пациента и родственников (Интернет и др.). Таким образом, представляется целесообразным ознакомление с этими рекомендациями не только медицинских генетиков, но и врачей других специальностей, осуществляющих по-

мощь пациентам с БАС. Возможно, в будущем это направление станет более перспективным с учетом определенных тенденций к появлению инновационных методов молекулярной медицины, включая генную терапию [21].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-04-01 662).

Financing. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 16-04-01 662).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Byrne S., Walsh C., Lynch C. et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):623–7. DOI: 10.1136/jnnp.2010.224501. PMID: 21047878.
2. Vajda A., McLaughlin R.L., Heverin M. et al. Genetic testing in ALS: a survey of current practices. *Neurology* 2017;88(10):991–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003686. PMID: 28159885.
3. Roggenbuck J., Quick A., Kolb S.J. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genet Med* 2017;19(3):267–74. DOI: 10.1038/gim.2016.107. PMID: 27537704.
4. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic. *Nature* 1993;364(6435):362. DOI: 10.1038/364362c0. PMID: 8332197.
5. Veldink J.H. ALS genetic epidemiology 'How simplex is the genetic epidemiology of ALS?' *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(7):537. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315469. PMID: 28209650.
6. Абрамычева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилюкова Ю.А. и др. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(4):21–7. [Abramycheva N.Yu., Lysogorskaya E.V., Shpiilyukova 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: 10.17 650/2222-8721-2016-6-4-21-27.
7. Abramycheva N.Y., Lysogorskaia E.V., Stepanova M.S. et al. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in ALS patients from the Central European Russia population. *Neurobiol Aging* 2015;36(10):2908.e5–9. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.004. PMID: 26254955.
8. Lysogorskaia E.V., Abramycheva N.Y., Zaharova M.N. Genetic studies of Russian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;17(1–2):135–41. DOI: 10.3109/21678421.2015.1107100. PMID: 26551617.
9. Boeve B.F., Boylan K.B., Graff-Radford N.R. et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain* 2012;135(3):765–83. DOI: 10.1093/brain/aww004. PMID: 22366793.
10. Andersen P.M., Nilsson P., Keränen M.L. et al. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain* 1997;120(10):1723–37. PMID: 9365366.
11. Felbecker A., Camu W., Valdmann P.N. et al. Four familial ALS pedigrees discordant for two SOD1 mutations: are all SOD1 mutations pathogenic? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(5):572–7. DOI: 10.1136/jnnp.2009.192310. PMID: 20460594.
12. Mandich P., Mantero V., Verdiani S. et al. Complexities of genetic counseling for ALS: a case of two siblings with discordant genetic test results. *J Genet Couns* 2015;24(4):553–7. DOI: 10.1007/s10897-015-9831-y. PMID: 25843563.
13. Weishaupt J.H., Waibel S., Birve A. et al. A novel optineurin truncating mutation and three glaucoma-associated missense variants in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis in Germany. *Neurobiol Aging* 2013;34(5):1516.e9–15. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.007. PMID: 23062601.
14. Blitterswijk M., Vlam L., Es M.A. et al. Genetic overlap between apparently sporadic motor neuron diseases. *PLoS One* 2012;7(11):e48983. DOI: 10.1371/journal.pone.0048983. PMID: 23155438.
15. Siddique T., Deng H., Hentati A. Identification of new mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 1994;55(Suppl 3):A1419.
16. Aoki M., Abe K., Houi K. et al. Variance of age at onset in a Japanese family with amyotrophic lateral sclerosis associated with a novel Cu/Zn superoxide dismutase mutation. *Ann Neurol* 1995;37(5):676–9. DOI: 10.1002/ana.410370518. PMID: 7755363.
17. Iwai K., Yamamoto M., Yoshihara T. et al. Anticipation in familial amyotrophic lateral sclerosis with SOD1-G93S mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):819–22. DOI: 10.1136/jnnp.72.6.819. PMID: 12023436.
18. Stewart H.G., Andersen P.M. Neurophysiology of hereditary amyotrophic lateral sclerosis. In: *Clinical Neurophysiology of Motor Neuron Diseases*. Ed. A. Eisen. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2004. Pp. 543–562.
19. Benatar M., Stanislaw C., Reyes E. et al. Presymptomatic ALS genetic counseling and testing: experience and recommendations. *Neurology* 2016;86(24):2295–302. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002773. PMID: 27194384.
20. Lerman C., Croyle R.T., Tercyak K.P., Hamann H. Genetic testing: psychological aspects and implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):819–20. DOI: 10.1136/jnnp.72.6.819. PMID: 12023436.
21. Boulis N., O'Connor D., Donsante A. Molecular and cellular therapies for motor neuron diseases. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2017. P. 321.

Статья поступила: 12.10.2017. **Принята в печать:** 30.11.2017.

Article received: 12.10.2017. **Accepted for publication:** 30.11.2017.

Деонтологические аспекты бокового амиотрофического склероза

Т.М. Алексеева¹, В.С. Демешонок², С.Н. Жулев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47

Контакты: Вера Сергеевна Демешонок vera3009.85@mail.ru

Одна из значимых проблем в деонтологии — степень осведомленности неизлечимых больных о своем диагнозе. Данная тема сложна и актуальна, она затрагивает вопросы этики, психологии, правовые и медицинские аспекты.

В статье обсуждаются положительные и отрицательные стороны полного информирования пациентов о заболевании боковым амиотрофическим склерозом и его фатальном исходе. Приведены 2 клинических случая, отражающие разные подходы к этому сложному вопросу: полная информированность в отношении болезни и утаивание диагноза, которые демонстрируют преимущества принципа открытости между врачом и пациентом.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, неизлечимое заболевание, информированность больных

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-56-60

Deontological aspects of the amyotrophic lateral sclerosis

T.M. Alekseeva¹, V.S. Demeshonok², S.N. Zhulev²

¹Federal Almazov North-Western Medical Research Center; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia

One of the significant problems in deontology is the degree of awareness of terminally ill patients regarding the diagnosis and prognosis of their disease. This topic is complex and relevant, it touches ethical and psychological, legal and medical aspects. The article discusses the positive and negative aspects of fully informing patients with amyotrophic lateral sclerosis about the fatal diagnosis. There are 2 clinical cases reflecting different approaches of this complex issue: full awareness and concealment of the diagnosis.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, incurable disease, awareness of patients

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — фатальное нейродегенеративное заболевание, развивающееся в результате гибели двигательных нейронов центральной нервной системы. Основными клиническими признаками являются парезы мышц конечностей, туловища, глотки, гортани и дыхательной мускулатуры. Одна из основных причин смерти больных БАС — прогрессирующая дыхательная недостаточность. Средняя продолжительность болезни составляет 2 года 8 мес [1].

Точные данные о заболеваемости БАС в России пока неизвестны. Согласно мировой статистике средняя заболеваемость БАС составляет 1–3 новых случая на 100 тыс. населения в год [2–4], в России с численностью населения около 147 млн человек этот пока-

затель может достигать 1470–4410 новых случаев в год.

Болезнь развивается преимущественно в зрелом и трудоспособном возрасте, что является не только значимой медицинской, но и социальной проблемой. Современные рекомендации по ведению пациентов с БАС — это исключительно паллиативные мероприятия [5, 6], что, несомненно, определяет медицинскую и социальную значимость проблемы.

Деонтологические аспекты информирования больных

Медицинская деонтология — комплекс морально-этических и правовых норм, которыми должны руководствоваться медицинские работники.

Среди российских практикующих неврологов нет единого мнения о необходимости полного информирования

рования пациентов с БАС о диагнозе, несмотря на важность и актуальность проблемы как для больных и их родственников, так и для врачей.

Если в Европе и США принято подробно излагать пациенту сведения о его состоянии здоровья, то в России нет четких алгоритмов, как следует поступать врачу в подобных случаях. Как правило, врач действует по своему личному усмотрению или в соответствии с общепринятой тактикой конкретного медицинского учреждения.

В некоторых стационарах, руководствуясь патерналистской моделью взаимоотношений врача и пациента, диагноз сразу сообщается членам семьи. Родственники, действуя из личных представлений о гуманности, часто не раскрывают полную картину болезни пациенту. Тем самым они отдаляются от него, опасаясь прямых вопросов о болезни. Нередко пациент знает о своем заболевании гораздо больше, чем догадывается о степени его информированности семья. Молчание родных может усугубить положение больного, привести к ощущению одиночества и невозможности обсуждения существующих проблем. Многие семьи в дальнейшем высказывают сожаление о безвозвратной потере времени в результате недосказанности.

К сожалению, до сих пор действует стереотип о том, что сообщать об истинном диагнозе пациенту не следует. Так было принято в 50–80-е годы XX века и касалось в основном онкологии, поскольку в то время онкологические заболевания считались неизлечимыми [7]. По причине такого подхода никто не мог быть уверен, что знает свой истинный диагноз. Пациентам, например, говорили о наличии язвенной болезни желудка вместо рака желудка и о туберкулезе вместо рака легких.

Как следствие практики прошлых лет, пациенты и сейчас опасаются, что от них скрывают наличие фатального заболевания [8]. В нашей практике встречались больные спинальной амиотрофией, вертеброгенной миелопатией, с доброкачественными фасцикуляциями и другими синдромами, которые считали, что от них скрывают диагноз БАС.

Правовые аспекты

Согласно Федеральному закону № 323 от 21.11.2011 (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 22, пункт 1 (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 03.10.2016) «Каждый имеет право получить в доступной для него форме имеющуюся в медицинской организации информацию о состоянии своего здоровья, в том числе сведения о результатах медицинского обследования, наличии заболевания, об установленном диагнозе и о прогнозе развития заболевания...».

Руководствуясь пунктом 1 статьи 22, врач должен сообщить информацию, ничего не скрывая. Однако в пункте 3 статьи 22 сказано: «Информация

о состоянии здоровья не может быть предоставлена пациенту против его воли. В случае неблагоприятного прогноза сообщать о характере болезни следует в деликатной форме гражданину или его супругу (супруге), одному из близких родственников, если пациент не запретил сообщать им об этом и (или) не определил иное лицо, которому должна быть передана такая информация». Из этого следует, что врач не несет ответственности за неисполнение предыдущего.

Полная информированность пациента: преимущества и недостатки

Утаивание диагноза от больного, безусловно, ущемляет права человека. Индивидуум лишается права прожить оставшиеся месяцы и годы так, как он хотел бы, завершить свои дела и воплотить идеи, возможно, сделать самое важное в своей жизни.

В пользу полного информирования пациента о таком смертельном диагнозе, как БАС, имеются следующие существенные доводы.

1. Управление собственной жизнью:
 - спланировать период жизни с максимально возможной двигательной активностью, использовать время, если состояние здоровья позволяет, для реализации намеченных планов;
 - решить финансовые и юридические вопросы;
 - иметь возможность выбрать, где человек хотел бы умереть.
2. Медицинские аспекты:
 - возможность получать психологическую и специализированную медицинскую помощь в целях улучшения качества жизни (симптоматическая медикаментозная и физическая терапия, плановая гастростомия, использование аппаратов неинвазивной/инвазивной вентиляции легких) или отказаться от паллиативной помощи. Пациент, не обладающий полной информацией о прогнозе заболевания, не может самостоятельно принимать решения о медицинских вмешательствах;
 - возможность участвовать в клинических исследованиях новых препаратов;
 - уменьшается число необоснованных госпитализаций и медицинских манипуляций (обследований, приема медикаментов в конце жизни) [9];
 - уходит страх от приема симптоматических препаратов, способных вызвать побочные эффекты в отсроченный период (антидепрессанты, нейролептики).
3. Отношения в семье:
 - появляется возможность принятия совместных решений на семейном совете;
 - улучшается общение с больным, возникает больше доверия в отношениях с родными, которым больше не нужно скрывать правду;

- увеличивается подготовленность к событиям, с которыми может встретиться семья в процессе прогрессирования заболевания, и к смерти [9, 10].

Однако также есть доводы в пользу утаивания диагноза — возможные последствия психологического стресса (депрессия, ухудшение физического состояния больного на фоне депрессии и самовнушения, суицид).

В клинической практике мы сталкиваемся как с примерами полной информированности пациента о диагнозе БАС, так и с сокрытием от него диагноза и фатального прогноза. Приводим примеры 2 клинических случаев, отражающих разные подходы к этому сложному вопросу и демонстрирующих преимущества принципа открытости между врачом и пациентом.

Клинический случай 1

Пациентка Д., 68 лет, заболела в возрасте 65 лет, когда без видимых причин появилась слабость в левой стопе. Спустя 6 мес в результате падения возник перелом костей левой стопы. После снятия гипсовой повязки слабость в левой стопе сохранялась. Неврологом в поликлинике был поставлен диагноз компрессионно-ишемической нейропатии левого малоберцового нерва. Пациентка получала витамины группы В, ей были назначены лечебная физическая культура и физиотерапия, однако улучшений не отмечалось. Через 9 мес от начала первых симптомов присоединилась слабость в правой стопе.

При обследовании в стационаре в неврологическом статусе выявлены дизартрия, снижение глоточных рефлексов, симптомы орального автоматизма. Сухожильные рефлексы с рук и ног высокие, с расширенными зонами, патологические кистевые рефлексы и рефлекс Бабинского с 2 сторон. Мышечный тонус в руках не изменен, в ногах — повышен по пирамидному типу. Снижена сила двуглавых мышц плеча, разгибателей пальцев рук, ягодичных мышц, сгибателей бедер до 3 баллов; сила разгибателей стоп справа — 2 балла, слева — 0; сила разгибателей пальцев стоп — 0—1 балл; отмечены атрофии мелких мышц кистей и бедер, выраженные фасцикуляции мышц плечевого пояса и рук. Походка спастико-паретическая. По данным стимуляционной электромиографии выявлено снижение амплитуды М-ответов при тестировании нервов ног. При исследовании игольчатыми электродами обнаружены генерализованные денервационные изменения в мышцах рук и ног, увеличение амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — смешанная заместительная гидроцефалия; МРТ шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника — дегенеративные изменения (остеохондроз, спондилез, спондилоартроз, протрузии межпозвонковых дисков C5—C6, L3—L4, L5—S1).

На основании анамнеза, клиники и данных исследований был поставлен диагноз БАС. Лечащий врач информировал больную о диагнозе и неблагоприятном прогнозе. Пациентка прошла повторное обследование в Израиле, где диагноз был подтвержден. В течение последующих 2 лет неоднократно выезжала за границу (Испания, Китай, Венгрия) в целях туризма и посещения реабилитационных центров, сначала передвигаясь с тростью, затем в кресле-коляске.

В течение 2 лет от момента констатации БАС симптоматика продолжала нарастать: появились слабость в руках, нарушение речи и глотания. Была проведена плановая чрескожная эндоскопическая гастростомия. Сегодня пациентка получает дыхательную поддержку (неинвазивную вентиляцию легких) 6 ч ночью и 2 ч днем. Психолог периодически консультирует пациентку на дому, ее муж получает психологическую помощь в группе поддержки для родственников в Службе помощи людям с БАС Ассоциации ГАООРДИ.

Составлено завещание, муж больной имеет нотариально заверенную доверенность на право подписи. Больная намерена юридически оформить отказ от реанимационных мероприятий и трахеотомии в случае острой дыхательной недостаточности.

Клинический случай 2

Пациентка К., заболела в возрасте 58 лет, когда появились «чувство кома в горле» и ощущение «опускания нёба». Через 5 мес стало трудно выговаривать некоторые слова, речь стала тише. В связи с быстрым прогрессированием симптомов госпитализирована в неврологическое отделение одного из стационаров города для исключения острого нарушения мозгового кровообращения.

При поступлении в неврологическом статусе: дизартрия, афония, снижение глоточного рефлекса, рефлексы орального автоматизма, фибрилляции и грубые атрофии языка; высокие сухожильные рефлексы с рук и ног. Мышечный тонус диффузно снижен, сила щечных мышц — 3 балла, разгибателей кисти — 4 балла; патологические кистевые рефлексы. По данным МРТ головного мозга — смешанная заместительная гидроцефалия; по результатам МРТ шейного отдела позвоночника — дегенеративно-дистрофические изменения, протрузии межпозвонковых дисков C3—Th1. При электромиографии отмечены потенциалы фасцикуляций и признаки текущего нейрогенного процесса в мышцах, иннервируемых мотонейронами на уровне ствола головного мозга, шейного и поясничного утолщений спинного мозга. Нарушения проведения по моторным и сенсорным периферическим нервам и корешкам не выявлено. Диагноз: БАС. По настоянию мужа диагноз и прогноз болезни от пациентки были скрыты.

После выписки из стационара муж изолировал больную от контактов с врачами, отказался от информирования о ее состоянии по телефону. Впоследствии стало известно, что симптомы быстро прогрессировали

с развитием нарушения дыхания и глотания, больная не могла принимать пищу через рот, стремительно уменьшалась масса тела. В связи с поздним обращением к врачу ей было отказано в проведении чрескожной эндоскопической гастростомии из-за риска дыхательных расстройств во время оперативного вмешательства [6]. Позже пациентка была доставлена бригадой скорой помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии с острой дыхательной недостаточностью, где была проведена интубация трахеи и наложена гастростома. Через 2 мес после госпитализации пациентка скончалась в отделении реанимации и интенсивной терапии от внутрибольничной пневмонии.

Обсуждение

Как видно из 1-го представленного наблюдения, раннее информирование больной о прогнозе течения болезни позволило ей принять взвешенное решение об объеме медицинской помощи, урегулировать все юридические вопросы. Во 2-м случае супруг взял на себя ответственность в отношении здоровья пациентки. Конечно, и в случае полного информирования пациент может сам отказаться от паллиативной помощи, и тогда дальнейшее развитие событий может напоминать 2-й случай.

Открытое обсуждение прогноза болезни врачом и пациентом позволяет дать время для размышлений, планирования объема медицинской помощи, способов улучшения качества жизни больного при прогрессировании заболевания. Этот подход способствует снижению страха и тревоги перед грядущими событиями и неизбежным фатальным исходом, позволяет улучшить психологическую обстановку и повысить доверие в семье [11, 12].

Заключение

Проблема информирования пациента о смертельной болезни крайне сложна и актуальна, так как затрагивает вопросы этики и психологии, правовые и медицинские аспекты. Тема информирования больных о фатальном диагнозе остается дискуссионной, что отчасти определяется российским менталитетом и опытом прошлых лет, а также отсутствием консенсуса среди специалистов.

Сегодня в России нет единого стандарта, которым врач мог бы руководствоваться при сообщении пациенту о неизлечимой болезни. Более того, эта проблема практически не обсуждается в программах обучения медицинских работников.

Для большинства врачей привычной практикой является достижение выздоровления или ремиссии при хронических болезнях. Когда специалисты сталкиваются с неуклонно прогрессирующим фатальным заболеванием, по вполне понятным причинам возникают психологические трудности, связанные с ощущением беспомощности врача перед тяжелой болезнью. Последнее обстоятельство создает ситуацию, когда врач считает более приемлемым окрылить больного надеждой на выздоровление, чем информировать его о несостоятельности медицины в данном случае. Следует отметить, что никто не вправе решать за больного, какой объем информации он должен получать о своей болезни, любой человек должен иметь выбор — знать или не знать свой диагноз и прогноз заболевания.

Важно учитывать, что мнения специалистов и пациентов в отношении использования медицинских технологий перед фатальным исходом могут различаться. Приоритетным остается признание и уважение мнения пациента.

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. Vedlink J.H., Van den Berg L.H., Wokke J.H. The future of motor neuron: the challenge is in the genes. *J Neurol* 2004;251(4):491–500. DOI: 10.1007/s00415-004-0322-6. PMID: 15083302.
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: 10.1016/j.neurol.2015.11.002. PMID: 26727307.
3. Marin B., Boumédienne F., Logroscino G. et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017;46(1): 57–74. DOI: 10.1093/ije/dyw061. PMID: 27185810.
4. Logroscino G., Traynor B.J., Hardiman O. et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(1):6–11. DOI: 10.1136/jnnp.2006.104828. PMID: 18079297.
5. Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н., Лысогорская Е.В. и др. Боковой амиотрофический склероз. В кн.: Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.И. Гусева,

- А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 688 с. [Zakharova M.N., Illarioshkin S.N., Lysogorskaya E.V. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. In book: Neurology. National Guidelines. Abridged edition. Eds.: E.I. Gusev, A.N. Kononov, A.B. Gekht. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 688 p. (In Russ.)].
6. Andersen P.M., Abrahams S., Borasio G.D. et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012;19(3):360–75. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x. PMID: 21914052.
7. Чулкова В.А. Информирование онкологического больного. Учебное пособие. Издание 2-е, дополненное. СПб.: Ладора, 2013. 68 с. [Chulkova V.A. Informing an oncological patient. Textbook. 2nd edn, updated. Saint Petersburg: Ladoga, 2013. 68 p. (In Russ.)].
8. Левицкий Г.Н., Гилод В.М., Левин О.С. Специфическая фобия бокового амиотрофического склероза: алсфобия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112 (8):4–6. [Levitskiy G.N., Gilod V.M., Levin O.S. A specific phobia of amyotrophic lateral sclerosis (ALS phobia). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;112 (8):4–6. (In Russ.)].
9. Teno J.M., Gruneir A., Schwartz Z. et al. Association between advance directives and quality of end-of-life care: a national study. *Am Geriatr Soc* 2007;55(2):189–94. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01045.x. PMID: 17302654.
10. Detering K.M., Hancock A.D., Reade M.C., Silvester W. The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:1345. DOI: 10.1136/bmj.c1345. PMID: 20332506.
11. Hogden A., Greenfield D., Nugus P. et al. What influences patient decision-making in amyotrophic lateral sclerosis multidisciplinary care? A study of patient perspectives. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:829–38. DOI: 10.2147/PPA.S37851. PMID: 23226006.
12. Connolly S., Galvin M., Hardiman O. End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;14(4):435–42. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70221-2. PMID: 25728958.

Путь пациента с редким диагнозом: нормативные документы и организация лечебно-диагностического процесса при орфанном заболевании в Российской Федерации

С.И. Куцев

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

Контакты: Сергей Иванович Куцев mgnc@med-gen.ru

Представлены правовые основы медицинской помощи лицам с редкими (орфанными) заболеваниями, используемые в Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», правила ведения федерального регистра орфанных болезней и маршрутизация пациента с теми нозологическими формами, для которых предложено лечение.

Ключевые слова: Федеральный закон, охрана здоровья, орфанная болезнь, редкая болезнь

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-61-63

Path of a patient with a rare diagnosis: regulatory documents and organization of the process of treatment and diagnosis of an orphan disease in the Russian Federation

S.I. Kutsev

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

The main legislative document of the organization of medical care in the Russian Federation "On fundamental healthcare principles in the Russian Federation" and points related to the rare (orphan) diseases are discussed. The organization of care, rules for managing a federal registry of orphan diseases and routing of patients with main orphan nosological forms for which treatment is known are presented.

Key words: Federal law, health care, orphan disease, rare disease

Впервые термин «орфанные болезни» (редкие заболевания, «болезни-сироты») появился в 1983 г. в США при принятии закона об орфанных болезнях. Как правило, речь идет о тяжелых жизнеугрожающих хронических состояниях, обусловленных генетическими дефектами и часто приводящих к инвалидизации, резкому снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Симптомы могут проявляться как в раннем детстве, так и во взрослом возрасте.

Вопросы диагностики и лечения редких болезней — важная медико-социальная и экономическая проблема, требующая комплексного подхода как со стороны федеральных и региональных органов законодательной и исполнительной власти, так и со стороны научного сообщества, общественных организаций пациентов, благотворительных организаций. Важными проблемами являются своевременная диагностика орфанных болезней, освоение специальных генетических методов исследования и обеспечение их доступности. По данным международных экспертных сообществ, для 325 из 7000 существующих редких нозологических форм сегодня уже разработано

специфическое медикаментозное лечение и постоянно ведутся интенсивные исследования для других орфанных болезней.

Впервые в российском законодательстве определение орфанного заболевания было дано в Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В этом документе редкие (орфанные) болезни определяются как имеющие распространенность не больше 10 случаев заболевания на 100 тыс. (или 1 случай на 10 тыс.) населения. По разным оценкам, в России насчитывается более 1,5 млн лиц, страдающих редкими болезнями. Отсутствие более точной статистики связано с тем, что само понятие орфанного заболевания введено совсем недавно [1].

В России действует Федеральная программа «7 ВЗН» (7 высокочатотных нозологий), согласно которой выделяются средства на приобретение лекарств для пациентов, страдающих одним из 7 заболеваний, требующих дорогостоящего лечения. Средства выделяются напрямую из федерального бюджета.

Из 7 нозологий к числу орфанных болезней относятся: гемофилия, муковисцидоз, гипофизарный нанизм и болезнь Гоше.

Программа «7 ВЗН» оказалась удачным примером достижения хороших результатов при лечении пациентов с редкими болезнями.

Кроме того, в 2012 г. Правительством России утвержден перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) болезней, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации, представленный 24 нозологиями и размещенный в открытом доступе на официальном интернет-портале правовой информации pravo.gov.ru (далее — Перечень 24 нозологий). Также были утверждены правила ведения Федерального регистра лиц, страдающих редкими (орфанными) болезнями (Постановление Правительства России от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»).

Региональный сегмент ведется уполномоченными органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации и формируется на основании сведений о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень. Эти сведения представляются в уполномоченный орган исполнительной власти территориального субъекта Российской Федерации, места проживания указанных лиц медицинскими организациями, в которых эти лица получают медицинское обслуживание, в том числе медицинскими организациями, находящимися в ведении Федерального медико-биологического агентства и Федеральной службы исполнения наказаний. Пациенты с редкими болезнями испытывают серьезные затруднения со своевременным подтверждением диагноза и доступом к лечению. Основные проблемы, с которыми сегодня сталкиваются пациенты, страдающие редкими болезнями, и врачи, оказывающие им доступную, своевременную, безопасную и качественную медицинскую помощь, связаны:

- с недостатком качественной и доступной информации о порядке получения медицинской помощи для пациентов, страдающих редкими болезнями;
- ограниченными возможностями точной диагностики большинства редких заболеваний на уровне первичного звена и в стационарном сегменте региональных учреждений здравоохранения;
- отсутствием специализированных образовательных программ для врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь пациентам с редкими заболеваниями.

Если у пациента диагностировано и лабораторно подтверждено редкое генетическое заболевание из «7 ВЗН» или «Перечня 24 нозологии», он должен быть занесен в региональный сегмент Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями (Постановление Правительства России от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»). Этот этап является обязательным. За занесение данных в регистр несут ответственность назначенные сотрудники лечебно-профилактического учреждения, где этот пациент проживает и наблюдается (см. рисунок).

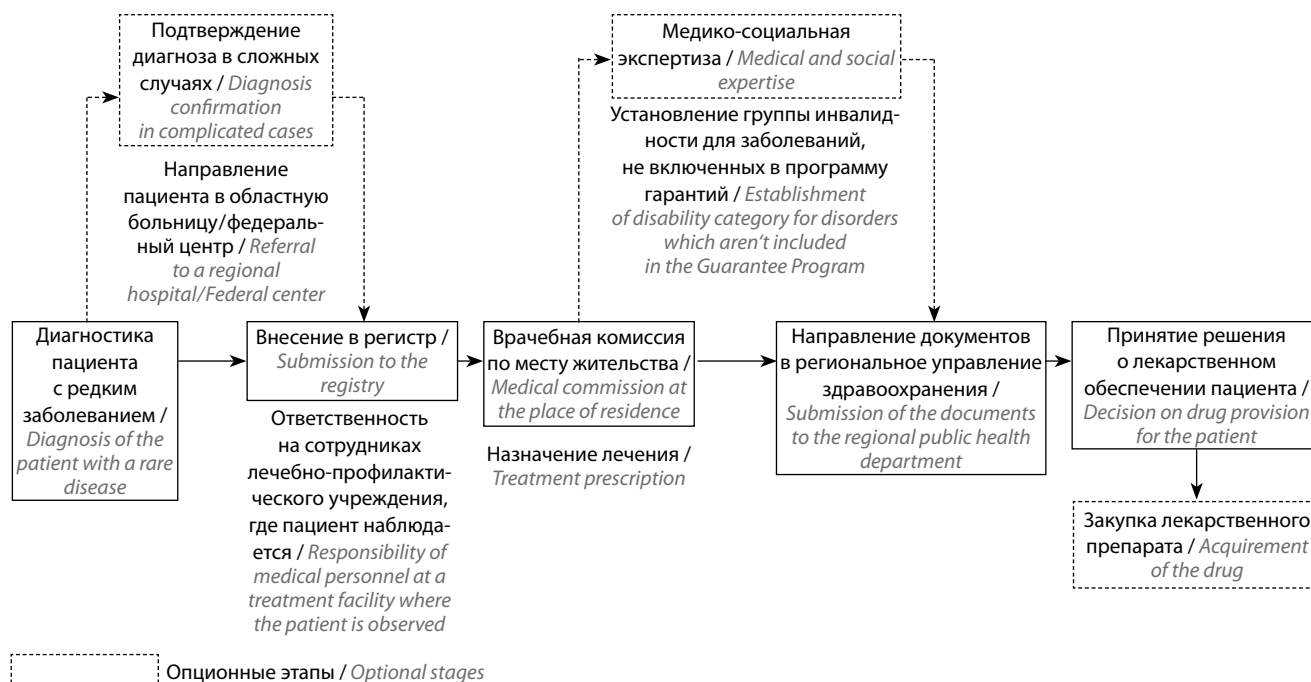
В случае невозможности проведения врачебного консилиума по месту жительства пациента по причине отсутствия в штате лечебно-профилактического учреждения необходимых специалистов или необходимого оборудования, пациент может быть направлен в специализированные отделения медицинской организации (например, в областную или республиканскую клиническую больницу) или в другую медицинскую организацию (например, федеральный центр) для решения вопросов, связанных с состоянием его здоровья, диагнозом, определением прогноза и тактики его лечения.

Госпитализация пациента в другую медицинскую организацию (например, федеральный центр) возможна как с использованием региональных квот, так и за счет средств программы высокотехнологичной медицинской помощи.

После занесения данных пациента в региональный сегмент Федерального регистра и/или получения протокола врачебного консилиума Федерального центра лечащий врач инициирует проведение врачебной комиссии для диагностики и назначения лекарственных препаратов для последующего лечения (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития России от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации»).

Следующим этапом является направление документов в региональное управление здравоохранения. Данный список включает следующие документы: протокол заседания врачебной комиссии, заключение врачебного консилиума федерального центра (если таковое имеется), заключение медико-социальной экспертизы (если таковое имеется) и заявку на лекарственное обеспечение пациента.

В некоторых случаях, если пациент страдает заболеванием, не включенным в федеральную или региональную программу государственных гарантий, необходимо проведение медико-социальной экспертизы с установлением группы инвалидности.



Порядок ведения пациента с редким заболеванием
Management of a patient with a rare disease

После поступления в региональное Управление здравоохранения всех вышеперечисленных документов принимается решение о лекарственном обеспечении пациента.

В случае положительного решения происходит закупка лекарственного препарата в рамках действующего законодательства (Федеральный закон Российской Федерации № 223 или 44).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лебедев А.А. Редкие заболевания: проблемы и перспективы их решения. Земский врач 2011;6(10):5–7. [Lebedev A.A. Rare diseases: problems and prospects of their solution. Zemskiy vrach = Zemsky Doctor 2011;6(10):5–7. (In Russ.).]

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
- Инициалы и фамилии всех авторов.
- Место работы каждого из авторов (адрес учреждения с указанием индекса).
- Адрес электронной почты ответственного за связь автора.

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, размер 14, междустрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы.

4. Резюме

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

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

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов (см. пункт 10).
- Информация о финансировании:
 - При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).

– При отсутствии указать: «Исследование не имело спонсорской поддержки».

- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

Ссылки на источники литературы должны быть оформлены следующим образом.

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

Обязательным для статей является указание индексов DOI и PMID (уникальный код статьи в PubMed) при их наличии.

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

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.